

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 223**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2011 PCT/AU2011/000434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11127538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11768285 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2558097**

54 Título: **Vapendavir para el alivio de los síntomas del asma en un sujeto que tiene una infección por el VRH**

30 Prioridad:
15.04.2010 AU 2010901601

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2017

73 Titular/es:
**BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT PTY LTD
(100.0%)
Unit 10 585 Blackburn Road
Notting Hill, VIC 3168, AU**

72 Inventor/es:
**LAMBERT, JOHN NICHOLAS;
RYAN, JANE y
WILSON, JANET MARIE**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 223 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

Vapendavir para el alivio de los síntomas del asma en un sujeto que tiene una infección por el VRH

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el alivio de los síntomas del asma.

Antecedentes de la invención

10 El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas bronquiales. Se cree que al menos 300 millones de personas están afectadas por el asma a nivel mundial. Los síntomas del asma están causados por la inflamación y la constricción reversible de las vías aéreas y van de la sibilancia a la dificultad respiratoria y a ataques de asma potencialmente mortales.

15 Se piensa que la prevalencia del asma se ha duplicado en los últimos 30 años. Como ejemplos del impacto económico de la enfermedad, se incluyen el absentismo escolar o laboral y una creciente dependencia del sistema de salud. Aunque el asma afecta a personas de todas las edades y etnias, se considera que es la enfermedad crónica más común padecida por los niños. En el año 2000, se calculó que más de 5,3 millones de niños menores de 18 años de edad padecían asma sólo en los Estados Unidos, y que el índice de asma en niños menores de 5 años de edad había aumentado en un 160% en los 15 años anteriores. No existe ninguna razón actualmente para esperar que esta tendencia remita en el futuro, y numerosas pruebas para el tratamiento se hallan en progreso.

20 Los mecanismos subyacentes de la patogenia del asma, aun habiendo sido ampliamente investigados, son complejos y no están bien comprendidos. Se puede considerar que la inflamación de las vías aéreas, la hiperrespuesta de las vías aéreas y la remodelación de las vías aéreas son las características patogénicas subyacentes generales del asma. Se entiende actualmente que como características patogénicas más específicas del asma se incluyen las siguientes: producción de IgE, hipertrofia/hiperplasia del músculo liso de las vías aéreas (MLVA) y de las células calciformes, hipersecreción de moco, infiltración de eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares en la capa submucosa de las vías aéreas, activación de células cebadas y macrófagos, descamación de las células epiteliales de las vías aéreas y liberación de una serie de mediadores por las células Th2 y células inflamatorias activadas que dañan el revestimiento epitelial de la mucosa y promueven respuestas exageradas de reparación (Hansbro, N.G. *et. al.*, *Pharmacology & Therapeutics* (2008) 117: 313-353).

35 No existe ninguna cura para el asma. Se dispone, sin embargo, de terapias con fármacos para ayudar a quienes la padecen a controlar el asma, en particular los síntomas y exacerbaciones de la afección subyacente o preexistente. Las terapias con fármacos de las que se dispone actualmente incluyen: broncodilatadores, tales como teofilina, anticolinérgicos (tales como ipratropio), agonistas selectivos de los receptores β_2 -adrenérgicos de acción corta (tales como levalbuterol, pirbuterol y albuterol, también conocido como salbutamol), agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos de acción prolongada inhalados (LABA) (tales como salmeterol y formoterol), modificadores de leucotrienos o antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast y zileutón); corticosteroides inhalados (tales como fluticasona, budesonida, triamcinolona, flunisolida, beclometasona, mometasona y ciclesonida); y corticosteroides orales/intravenosos (tales como prednisona y metilprednisolona), que se reservan para el tratamiento de episodios asmáticos severos debido a sus serios efectos colaterales. Se pueden combinar los corticosteroides inhalados con agonistas de los receptores β -adrenérgicos de larga acción o con agonistas de los receptores β -adrenérgicos de corta acción. Se puede administrar omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, subcutáneamente en casos en que los corticosteroides inhalados, los agonistas de los receptores β -adrenérgicos de larga acción y los modificadores de leucotrienos son ineficaces o deben ser evitados debido a sus efectos adversos. Sin embargo, el omalizumab es un curso de tratamiento comparativamente caro (Fanta, C.H., *New Eng. J. Med* (2009) 360 (10): 1002-1014).

40 Además, el modo de administración de estas medicaciones asmáticas es importante, y se prefiere, por ejemplo, la administración por inhalación o aerosol de corticosteroides, ya que maximiza los efectos locales del fármaco en los pulmones y minimiza los efectos colaterales sistémicos cuando se compara con la terapia oral (Takizawa, H., *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* (2009) 3 (3): 232-239, y Fanta, C.H., *New Eng. J. Med* (2009) 360 (10): 1002-1014),

55 Sin embargo, la respuesta a las medicaciones asmáticas es variable entre los padecedores. Se piensa que una o más de estas clases de medicaciones no ofrecen ningún beneficio terapéutico en hasta un 50% de los asmáticos. También se han asociado efectos adversos importantes a diversas medicaciones para el asma (Duan, Q.L. y Tantisira, K.G., *Current Pharmaceutical Design* (2009) 15 (32): 3742-3753).

60 Dado que actualmente no existe ninguna cura para el asma, se recomienda que quienes la padecen traten estas

afecciones subyacentes o preexistentes evitando determinados sucesos o factores de riesgo que pueden desencadenar exacerbaciones de sus síntomas. Los desencadenantes de un episodio asmático son diversos e incluyen el ejercicio, el aire frío, los contaminantes, los irritantes, las alergias alimentarias, los alérgenos y las infecciones respiratorias bacterianas y víricas.

La exposición a ciertos desencadenantes, tales como las alergias alimentarias, los irritantes, tales como el humo, y los alérgenos, puede minimizarse gracias a la concienciación de los padecedores y/o a cambios en el estilo de vida. Sin embargo, otros desencadenantes, tales como una infección respiratoria bacteriana o vírica, son más difíciles de evitar dada la facilidad con la que se puede transmitir en una población.

Se han estudiado una serie de infecciones víricas respiratorias con respecto al asma. Se han postulado una serie de importantes factores como liberados por el epitelio en el caso de la infección vírica, y éstos incluyen: citoquinas (interferones (IFN- α , IFN- β , IFN- λ), interleuquinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-16) y factor de necrosis tumoral (TNF- α)), quimioquinas (IL-8, proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP-1, MCP-4), proteínas inhibitoras de macrófagos (MIP-1 α , MIP-3 α , reguladas por activación, expresadas y segregadas por las células T normales (RANTES) y eotaxinas (1, 2, péptido-78 activador de neutrófilos epiteliales (ENA-78), proteína-10 inducible por IFN- γ (IP-10)); moléculas de histocompatibilidad mayor (MHC) (moléculas de adhesión celular (MHC I, MHC II)); moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, Ep-CAM); integrinas ((1-6, 8, 9); receptores de reconocimiento de patrones (receptores de tipo toll (b1, 4-6, 8, TLR 1-10)); mediadores lipídicos (prostaglandinas (CD14, PGE₂, PGF_{2x}), leucotrienos (tromboxano B₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄)); factores de crecimiento (GF epidérmico, GF derivado de plaquetas, GF transformante (TGF)- α , β), GF de fibroblastos básico (bFGF), GF de tipo insulina) y factores estimulantes de colonias (CSF de granulocitos (G-CSF), CSF de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)); péptidos antimicrobianos (defensinas (α , β , lisozima), colectinas (lactoferrina, proteína-A,D surfactante); neuropéptidos (endotelinas (substancia P)); mucinas (péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)); radicales de oxígeno; y gases (óxido nítrico) (Dakhama, A. *et al.*. J. Pediatr, Infect. Dis. (2005) 24 S159-S169, y Hansbro, N.G. *et al.*, Pharmacology & Therapeutics (2008) 117: 313-353).

Entre la serie de infecciones víricas respiratorias que han sido estudiadas con respecto al asma, se encuentra la infección rinovírica o el rinovirus humano (VRH). Se considera que el VRH es el agente causal en un 30 - 35% estimado de episodios del resfriado común, y se estima que se producen anualmente mil millones de episodios del resfriado común sólo en los Estados Unidos. Sin embargo, hasta la fecha no existen terapias aprobadas para el tratamiento de la infección por rinovirus. Dos candidatos potenciales para el VRH, a saber, pirodovir inhalado y pleconarilo oral, no han progresado en la clínica debido a falta de un beneficio demostrado y a cuestiones de seguridad de la US Food and Drug Administration (FDA) (Rohde, G., Infectious Disorders - Drug Targets (2009) 9: 126-132). Como se ha publicado recientemente en WO2010/009288, se dijo que "el pleconarilo administrado oralmente no tenía un efecto sobre la exacerbación del asma". Se han realizado pruebas clínicas para valorar el efecto del spray nasal de pleconarilo en asmáticos; sin embargo, actualmente los resultados de esta prueba no han sido publicados (véase el Identificador de Pruebas Clínicas del gobierno de los EE.UU. N° NCT/00394914 en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00394914>).

Armando M. DePalma *et al.*, Medicinal Research Reviews (2008), Vol. 28: 6, 823-884, se refiere a una prueba clínica, en la que se usa Vapendavir en el tratamiento de infecciones por el VRH. Los pacientes de este estudio son pacientes con EPOC y asma de alto riesgo, pero la administración de Vapendavir tiene claramente el objetivo de tratar infecciones por el VRH. La solicitud de patente internacional WO 02/50045 desvela una clase de compuestos antivíricos que se vio que exhibían propiedades anti-virus del picorna. Los compuestos descritos también incluyen Vapendavir. Sin embargo, no se sugiere que este compuesto pueda ser adecuado para aliviar los síntomas del asma. De forma similar, WO 2009/143571 desvela la sal de bisdihidrógeno fosfato de Vapendavir para uso en el tratamiento de infecciones por el virus del picorna sin aportar ninguna pista en cuanto al efecto sobre los síntomas del asma.

Quienes padecen asma tienen un gran riesgo de sufrir episodios asmáticos severos desencadenados por sucesos tales como el resfriado común. La solicitud de patente internacional WO 2010/009288 describe el tratamiento o la prevención de exacerbaciones del asma por inhalación oral o administración intranasal de un principio activo farmacéutico antivírico, en particular Pleconarilo. Sólo con esta forma específica de administración, se observa un efecto significativo sobre los síntomas del asma. Por el contrario, se describe que el Pleconarilo administrado por vía oral, tal como mediante tabletas orales, no tiene ningún efecto sobre las exacerbaciones del asma. Por consiguiente, sigue habiendo una continua necesidad de medicamentos eficaces para aliviar los síntomas del asma que sean adecuados para administración oral.

Resumen de la invención

Se ha descubierto ahora que un compuesto particular que es efectivo frente al VRH es útil en el alivio de los síntomas del asma.

Por consiguiente, en un aspecto se proporciona 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el alivio de los síntomas del asma en un sujeto que tiene una infección por el VRH, donde los síntomas del asma son seleccionados entre el grupo consistente en una función pulmonar reducida, un volumen pulmonar reducido, tos, sibilancia, dificultad respiratoria y necrosis de las vías aéreas, y donde se formula el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o su sal farmacéuticamente aceptable para administración oral.

La persona que sufre de asma tiene una infección por el VRH.

La administración es una administración oral.

En otra realización, la administración oral es una administración oral enteral. En aún otra realización, el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo oralmente administrado está en forma sólida o en forma líquida. En aún otra realización más, la forma sólida es una tableta o una cápsula.

En otra realización, el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en una cantidad de dosificación de 1 mg a 800 mg al día.

En aún otra realización, se administra el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por separado, simultánea o secuencialmente en combinación con al menos una medicación para el asma.

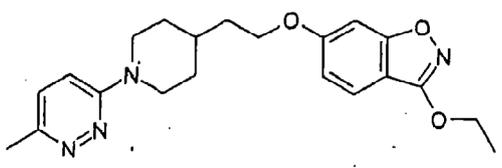
Breve descripción de las figuras

Figura 1: Gráfico de barras que muestra el AUC de la carga vírica del VRH determinada por cultivo de la población ITT (\pm intervalos de confianza del 90 y 95%) para el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol a 25 mg, 100 mg y 400 mg frente a placebo.

Figura 2: Gráfico de barras que muestra los resultados preliminares (n=1) para la base libre de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol en el modelo de cultivo de tejidos derivado de células humanas para tejido epitelial del tracto respiratorio humano (sistema EpiAirway™) para tejido derivado de donantes normales, donantes asmáticos y donantes con EPOC.

Descripción detallada de la invención

Se desvela el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol en WO02/50045 (los contenidos de la cual son aquí incorporados en su totalidad a modo de referencia) y éste tiene la siguiente estructura:



Se ha visto que el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol posee actividad anti-VRH *in vitro* (CI_{50} 0,001 μ g/ml con respecto a la cepa 2 del VRH y CI_{50} 0,005 μ g/ml con respecto a la cepa 14 del VRH). Se puede mostrar ahora que el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol y sus sales farmacéuticamente aceptables son efectivos para aliviar los síntomas del asma tal como se define en las reivindicaciones.

Sin desear inclinarnos por la teoría, se piensa que el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol y sus sales farmacéuticamente aceptables se dirigen de manera efectiva a un desencadenamiento vírico de los síntomas del asma, no habiendo hasta la fecha ninguna terapia aprobada para el desencadenamiento vírico.

La persona que padece asma puede ser un adulto (≥ 18 años de edad) o un niño (< 18 años de edad). En el caso de que quien padece asma sea un niño, típicamente se hace referencia al asma como asma pediátrica. El padecedor puede ser un asmático leve, moderado o severo (según se valora usando las directrices Global Initiative for Asthma "GINA").

Debido a la naturaleza compleja de las afecciones y enfermedades respiratorias, tales como el asma, existe una continua necesidad de estrategias efectivas de tratamiento y control. Se contemplan, por lo tanto, estrategias alternativas para complementar a los principios terapéuticamente activos (y medicamentos) actualmente prescritos para tratar o prevenir los síntomas en personas que padecen afecciones y enfermedades respiratorias, tales como quienes padecen asma (particularmente los niños).

Una de tales estrategias puede conllevar la administración de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos una medicación para el asma. En dicha combinación, el modo de administración puede incluir la administración de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de la al menos una medicación para el asma por separado, simultánea o secuencialmente en las mismas o diferentes formas de dosificación y por las mismas o diferentes vías de administración.

Por consiguiente, una realización proporciona la administración de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos una medicación para el asma.

También se describe una combinación farmacéutica consistente en 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una medicación para el asma. Típicamente, la combinación farmacéutica también incluye un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Como ejemplos de medicaciones para el asma, se incluyen teofilina, anticolinérgicos (tales como ipratropio), agonistas selectivos de los receptores β_2 -adrenérgicos de acción corta (tales como levalbuterol, pirbuterol y albuterol, también conocido como salbutamol), agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos de larga acción inhalados (LABA) (tales como salmeterol y formoterol), modificadores de leucotrienos o antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast y zileutón); corticosteroides inhalados (tales como fluticasona, budesonida, triamcinolona, flunisolida, beclometasona, mometasona y ciclesonida); y corticosteroides orales/intravenosos (tales como prednisona y metilprednisolona). Se prefieren, en particular, los broncodilatadores y los corticosteroides.

La combinación farmacéutica descrita puede ser una composición farmacéutica en la que el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el al menos un agente asmático estén en mezcla. Típicamente, la composición farmacéutica también incluye un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

La combinación farmacéutica descrita puede presentarse como un kit de partes de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente asmático. En estos aspectos, cada componente del kit de partes se presenta en una forma adecuada para administración conjuntamente con el otro componente. En este sentido, los dos componentes del kit de partes pueden ser: (i) presentados como formulaciones independientes (es decir, independientemente el uno del otro), que se juntan luego para uso conjuntamente el uno con el otro en una terapia de combinación; o (ii) envasados y presentados juntos como componentes separados de un envase de combinación para uso conjuntamente el uno con el otro en una terapia de combinación. Típicamente, cada componente de dicha combinación farmacéutica también incluye un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Según la invención, se formula el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administración oral.

Se presentan las composiciones en una forma adecuada para administración oral.

Las composiciones o formulaciones orales pueden estar en forma líquida o sólida. Como ejemplos de tales formas, se incluyen tabletas, cápsulas, suspensiones, emulsiones y jarabes. Se prefieren, en particular, las formas sólidas, tales como tabletas y cápsulas.

Como preparaciones en forma sólida adecuadas, también se pueden incluir las que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral.

Se puede formular el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más soportes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como soportes y/o diluyentes, se incluyen todos y cada uno de los solventes (incluyendo cuando se usan para

formar un solvato, tal como un hidrato), medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para principios activos farmacéuticos es bien conocido en la técnica. Los soportes y excipientes son de manera ideal "farmacéuticamente aceptables", lo que significa que el soporte o excipiente es substancialmente compatible con los otros ingredientes de la composición o formulación y que substancialmente no es perjudicial para un sujeto. El principio activo puede ser formulado, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, ligantes, conservantes, estabilizadores, saborizantes, etc.) según técnicas tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., 2005. Lippincott Williams & Wilkins). Son ejemplos de soportes adecuados carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Como preparaciones en forma líquida adecuadas, se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o en agua-propilenglicol. Se pueden preparar soluciones acuosas adecuadas para uso oral disolviendo 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes y agentes estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes suspensores bien conocidos.

Como preparaciones en forma sólida, se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, obleas, pastillas para chupar, supositorios y gránulos dispensables. El término "preparación" pretende incluir la formulación de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con material encapsulante como soporte, proporcionando así una cápsula en la que el componente activo, con o sin soportes, está rodeado por un soporte. En la forma de polvo seco, la preparación puede ser, por ejemplo, una mezcla del compuesto en una base de polvo adecuada, tal como glucosa, lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona (PVP). La lactosa es una base de polvo preferida. El compuesto o composición en polvo puede presentarse en una forma de dosis unitaria. En los polvos, el soporte es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, se mezcla el componente activo con el soporte que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Son preparaciones en forma sólida preferidas para administración oral tabletas, píldoras, pastillas para chupar y cápsulas, siendo particularmente preferidas las tabletas y las cápsulas.

En una forma de dosis unitaria, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicha forma puede ser empleada como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral.

La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tal como tabletas, cápsulas y polvos, en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, una oblea o una pastilla para chupar por sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada. Dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada de principio activo proporcionada con respecto al rango de dosificación diaria pretendido que se haya de emplear. Las formulaciones que contienen de 0,1 a 1.000 miligramos de principio activo por forma de dosificación proporcionan formas de dosificación unitaria representativas. En algunas realizaciones, se administra el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de dosificación de 1 mg a 800 mg al día, de 1 mg a 600 mg al día, de 1 mg a 400 mg al día, de 1 mg a 200 mg al día o de 1 mg a 100 mg al día. Las formas de dosificación pueden incluir, como principio activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. La cantidad de principio activo en composiciones terapéuticamente útiles debe ser suficiente como para obtener una dosificación adecuada.

Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para dar una liberación mantenida del principio activo.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen sales de cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio; sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como los ácidos clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico; o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, trihalometanosulfónico, toluensulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico,

oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico, valérico y orótico. Las sales de grupos amina pueden también incluir sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno del amino lleva un grupo orgánico adecuado, tal como un resto de alquilo, alquenilo, alquinilo o aralquilo.

5 En algunas realizaciones, puede ser preferible formular el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol como su sal de bisdihidrógeno fosfato y/o sulfato como se desvela en WO2009/143571 (cuyos contenidos son aquí incorporados en su totalidad a modo de referencia).

10 En algunas realizaciones, se pueden presentar los medicamentos y combinaciones farmacéuticas para el uso de la invención que incluyen 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con instrucciones para el uso del medicamento o la combinación farmacéutica.

15 El uso de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las solicitudes indicadas puede incluir además el uso de instrucciones.

20 Las instrucciones pueden indicar un régimen de dosificación, un modo de administración u otra cosa particular, con objeto de indicar al paciente o al médico, por ejemplo, cómo se ha de aplicar el medicamento, la combinación o el método a la aplicación pretendida. Por ejemplo, las instrucciones pueden indicar cómo usar un medicamento o combinación o cómo llevar a cabo un método en el alivio de los síntomas del asma.

25 Dichas instrucciones pueden indicar la administración por separado, simultánea o secuencial de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro medicamento, tal como una medicación para el asma.

30 Tal como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a cualquier sujeto, preferiblemente un sujeto vertebrado, e incluso más preferiblemente un sujeto mamífero, para el cual se desea el alivio de los síntomas. Típicamente, el sujeto es un humano con asma preexistente.

35 Tal como se usa aquí, "síntomas" de asma se refiere a síntomas seleccionados entre el grupo consistente en función pulmonar reducida (incluyendo volumen pulmonar reducido), tos, sibilancia, dificultad respiratoria y necrosis de las vías aéreas.

Tal como se usa aquí, "alivio" de un síntoma se refiere a la reducción de la severidad o frecuencia del síntoma o de ambas.

Ejemplos

40 Se describirá ahora la invención sin limitación haciendo referencia a los ejemplos que se dan a continuación.

Ejemplo 1

45 Estudio doble ciego, controlado con placebo, de fase II para determinar la eficacia profiláctica del 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol oral en un modelo de inoculación de rinovirus experimental

50 El diseño del estudio era un ensayo clínico de grupos paralelos aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El objetivo del estudio era determinar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de una dosificación de 10 días con 25 mg, 100 mg o 400 mg de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol b.i.d. Se valoró la eficacia del 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol específicamente para prevenir la infección experimental con VRH (diseño de inoculación de virus).

55 Se enrolaron en el estudio 41 hombres voluntarios sanos. Los niveles de dosis del principio activo fueron de 25 mg, 100 mg y 400 mg y las dosis fueron administradas como cápsulas orales de 25 mg, 100 mg y 200 mg. Se produjo dosificación del principio activo o de placebo dos veces al día desde el Día -2 hasta el Día 6, seguido de una sola dosis por la mañana el Día 7. Se inoculó a los sujetos con virus de inoculación (HRV39) el Día 0 aproximadamente de 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde.

60 Se tomaron muestras de lavados nasales para la valoración de la carga vírica. Se realizaron autovaloraciones y valoraciones reportadas por el médico de los síntomas de enfermedad del tracto respiratorio superior. Se tomaron muestras de sangre para determinar anticuerpos anti-VRH y para el análisis de las concentraciones plasmáticas del principio activo y de los metabolitos en suero y plasma. Se midió el peso del moco de las secreciones nasales. Se compararon las incidencias de infección entre el placebo y cada nivel de dosis del principio activo usando la Prueba Exacta de Fisher. Se compararon los parámetros de eficacia derivados de la reacción en cadena de polimerasa

(PCR) y los datos de cultivo entre el placebo y cada nivel de dosis del principio activo usando un modelo de análisis de la varianza con un efecto fijo para el tratamiento. Este estudio demuestra que, cuando se usaba de manera profiláctica, el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol reducía la incidencia de infección por HRV39 en los sujetos de un modo relacionado con la dosis. Había una diferencia relacionada con la dosis con el placebo en la carga vírica de VRH (AUC_{cultivo} y AUC_{PCR}) y en el pico de carga vírica entre los Días 1 y 6. Estas diferencias eran estadísticamente significativas en comparación con el placebo al nivel de dosis de 400 mg bid. En la Figura 1, se presentan los resultados del cultivo.

Ejemplo 2

Modelo de cultivo de tejidos derivados de células humanas para tejido epitelial del tracto respiratorio humano (sistema EpiAirway™)

El sistema EpiAirway™ (MatTek Corporation, Ashland, MA) es un modelo de cultivo de tejidos tridimensional, secretor, totalmente diferenciado, derivado de células humanas. El sistema EpiAirway™ consiste en células epiteliales traqueales/bronquiales derivadas de humano, no inmortalizadas, que han sido cultivadas sobre membranas microporosas *in vitro*. Las células primarias forman un modelo de cultivo de tejidos altamente diferenciado y pseudoestratificado que guarda un estrecho parecido con el tejido epitelial del tracto respiratorio humano. Los cortes transversales histológicos del tejido cultivado revelan un fenotipo mucociliar pseudoestratificado similar a un bronquiolo humano normal (Sheasgreen, J.K.M, *et. al.*, The Toxicologist (1999) 48 (1-S): Astract#594). El epitelio está bien diferenciado con cilios funcionales en la superficie apical. El sistema EpiAirway™ también exhibe propiedades de barrera similares al epitelio traqueal/bronquial nativo, incluyendo el desarrollo de resistencia eléctrica transepitelial, conferidas por las estrechas uniones funcionales.

Se pueden producir equivalentes de tejido traqueal/bronquial humano *in vitro* EpiAirway de MatTek a partir de epitelio de las vías aéreas de individuos difuntos (Hayden, P.J., Jackson, Jr., G.R., Bolmarcich, J. y Klausner, M. MatTek Corporation, Ashland, MA. Presentado en el American Thoracic Society Meeting, Mayo (2009)). Estos tejidos son excelentes modelos humanos *in vitro* de asma y EPOC, y proporcionan importantes atributos únicos que los modelos animales no pueden proporcionar, incluyendo la capacidad para abordar la variabilidad individual humana y los factores genéticos, y un medio para determinar los mecanismos de la provocación por el virus humano del asma y las exacerbaciones de la EPOC.

Las membranas microporosas sobre las que se cultivan las células primarias pueden encontrarse sobre inserciones que se colocan en el interior de los pocillos de placas de cultivo celular. Se cultivan las células estratificadas sobre las membranas en la interfaz aire-líquido (IAL). Se mantiene el crecimiento celular por adición de medio de ensayo al pocillo. En un punto específico del proceso de cultivo, se retira todo el líquido de la superficie apical (superior) del tejido y se alimentan los tejidos después sólo a través de la superficie basolateral (fondo), que permanece en contacto con el medio de ensayo patentado por MatTek. Por lo tanto, los tejidos quedan parcialmente expuestos al aire. Como los rinovirus inician la infección por unión a células epiteliales por todo el tracto respiratorio, se puede añadir virus a la superficie apical del tejido para imitar la exposición del tracto respiratorio al VRH a través del aire. Se puede valorar la actividad antivírica de un compuesto por adición al medio de ensayo que entra en contacto con la superficie basolateral del tejido.

Ensayo de reducción del rendimiento realizado usando el sistema EpiAirway™

Se midió la actividad antivírica del 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol base libre frente al serotipo 14 del VRH en el sistema EpiAirway™ usando un ensayo de reducción del rendimiento vírico para determinar la concentración de compuesto de ensayo que produce una reducción del 50% en el título vírico (CE_{50}).

Se equilibró la placa de 96 pocillos del sistema EpiAirway™ (MatTek Corporation, Ashland, MA; número de catálogo AIR-196-HTS) según el protocolo del fabricante (protocolo de uso de EpiAirway HTS-96). Resumiendo, se añadieron 250 μ l del medio libre de suero EpiAirway™ (MatTek Corporation; número de catálogo AIR-100-MM-ASY) a una bandeja de alimentación que permite que el medio entre en contacto con la superficie basolateral del tejido. Se incubó la placa durante al menos 18 horas a 37°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂ (incubadora Sanyo MCO-17AIC; Quantum Scientific, Milton, Australia). Se retiró entonces el medio de ensayo de cada pocillo. Se prepararon nueve concentraciones de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol base libre que iban de 0,09 ng/ml a 1,14 μ g/ml (de 0,24 nM a 2,98 μ M) por dilución seriada en medio de ensayo y se añadieron luego por separado 250 μ l de cada una a la superficie basal de la membrana en cada pocillo. Se añadió el control negativo (250 μ l de medio de ensayo) a cada uno de los pocillos de control negativo. Se incubaron las placas de ensayo a 33°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂ durante la noche.

Se inoculó entonces la superficie apical del tejido en el sistema EpiAirway™ con $1,8 \times 10^5$ ufp por pocillo (150 μ l) de VRH 14. Se incubaron las placas de ensayo a 33°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂ durante ocho

horas y se retiraron después 125 µl de medio de la superficie apical del tejido en cada pocillo. Se almacenaron las muestras a -80°C antes de la cuantificación mediante el ensayo de reducción del rendimiento vírico.

Cuantificación del título vírico en el sistema EpiAirway™

Se sembraron células HeLa Ohio en placas de 96 pocillos (Corning; número de catálogo 3595) en 200 µl de medio de ensayo a una concentración de $1,0 \times 10^4$ células por pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂. Después de este período de incubación, las células habían alcanzado una confluencia de aproximadamente el 50%.

De las muestras de virus recogidas de la superficie apical del tejido en cada pocillo del sistema EpiAirway™, se diluyeron 10 µl de cada una 1:100 en medio de ensayo. Se añadió un volumen de 100 µl de cada dilución a cada uno de siete pocillos en una nueva placa de ensayo y se diluyeron luego seriadamente éstas en un factor de dilución de tres a través de la placa, para obtener como resultado un total de doce concentraciones de muestras de virus diferentes. Doce pocillos contenían únicamente medio de ensayo (es decir, sin virus) y sirvieron como controles. Se incubaron las placas durante cinco días a 33°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂, durante cuyo tiempo se dejó que se desarrollaran los efectos citopáticos (ECP).

Se puntuó visualmente el ECP inducido por el virus de la monocapa celular y se determinó la DICT₅₀ de la suspensión vírica usando el método de Reed-Muench (Reed, L.J. y Muench, H., Am. J. Hyg. (1938) 27: 493-7).

Se expresaron los valores resultantes de la DICT₅₀ para el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol base libre como porcentaje del valor de la DICT₅₀ del control negativo.

La Figura 2 muestra los resultados preliminares (n=1), que indican que el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol base libre es capaz de reducir los títulos de virus infecciosos a concentraciones que van de 200 a 1.000 ng/ml en tejido derivado de donantes normales (570 ng/ml, 190 ng/ml) y en los derivados de donantes asmáticos (1.000 ng/ml, 330 ng/ml) y con EPOC (1.000 ng/ml, 330 ng/ml). La determinación de la CE₅₀ está en progreso y los valores serán calculados a partir del porcentaje de los resultados de los valores del control negativo por regresión no lineal.

Ejemplo 3

Estudio de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de fase II, de dos niveles de dosis de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol en adultos asmáticos con infección sintomática por el rinovirus humano

La población de estudio comprende un tamaño de muestra de 229-400 sujetos, varones y mujeres, de una edad comprendida entre 18 y 70 años, a los que previamente se diagnosticó asma estable de leve a moderada al menos 2 años antes del cribado, a los que se hizo un precibado en los 90 días anteriores a ser enrolados y que se presentaron con síntomas de presunto rinovirus humano (VRH). Los sujetos son aleatorizados para recibir placebo o una de dos dosis de 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol (1:1:1).

Los pacientes con asma que han sido identificados y precibados se presentarán en la clínica en el plazo de 24 horas desde la aparición de una presunta infección sintomática por el VRH. Los sujetos elegibles son aleatorizados a seis días de tratamiento con placebo o con una dosificación diaria total de 800 mg (400 mg BID) de principio activo, con posteriores visitas a la clínica hasta los 28 días.

En este estudio, el criterio primario de valoración y la justificación se basan en la diferencia media en la puntuación de severidad Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 (WURSS-21) (Walter, M.J. *et al.*, Eur Resp J (2008) 32: 1548-1554) el Día 3 entre el placebo y el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol. Todos los sujetos completan la escala de síntomas de resfriado WURSS-21 diariamente durante 14 días. Los pacientes continúan manteniendo las medicaciones para el asma según sus instrucciones habituales, y se registran en un gráfico diario detalles de la medicación tales como la dosis y el tiempo de todas las ocasiones de dosificación. El gráfico diario es también utilizado para registrar el uso de medicaciones para el alivio del asma, tales como beta-agonistas de acción corta.

Los criterios de valoración secundarios pueden incluir, aunque sin limitación, uno cualquiera o más de los siguientes: (1) Máximo porcentaje medio de reducción en el Pico de Flujo Espiratorio (PFE) desde el Día 1 hasta el Día 14 como medida de la función pulmonar para exacerbaciones del asma inducidas víricamente; (2) el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF₁) registrado en las visitas a la clínica como medida de la función pulmonar para exacerbaciones del asma inducidas víricamente; y (3) puntuaciones del Cuestionario de Control del Asma (CCA-5) como medida del grado de control del asma subyacente, y del Cuestionario de Calidad de Vida del Asma (CCVAS)

para el impacto del nivel actual de asma sobre la calidad de vida.

5 Se recogen frotis nasales de todos los sujetos para los estudios de virología. Los criterios de valoración clave para la virología incluyen la incidencia de muestras positivas por PCR para VRH en cualquier punto de tiempo, la incidencia de cultivo vírico positivo a lo largo de 2-4 días y el AUC de la carga vírica de los frotis nasales. El estudio de inoculación para el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol ha demostrado una clara dosis-respuesta para la carga vírica.

10 Ejemplo 4

Formulaciones de cápsulas

Componente	Cápsula 1 (25 mg de principio activo) Cantidad (% p/p)	Cápsula 2 (100 mg de principio activo) (% p/p)	Cápsula 3 (200 mg de principio activo) (% p/p)
3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol, sal bisdihidrógeno fosfato (1:2)	5%	28%	68%
Glucosa, anhidra	95%	72%	32%

15 En toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se dan a continuación, a menos que el contexto requiera algo diferente, se entiende que la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

20 La referencia en esta memoria descriptiva a cualquier publicación anterior o información derivada de ella, o a cualquier materia conocida, no se considera, y no se debería considerar, como un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que esa publicación anterior, o información derivada de ella, o materia conocida forma parte del conocimiento general común en el campo de acción con el que se relaciona esta memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

- 5 1. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el alivio de los síntomas del asma en un sujeto que tiene una infección por el VRH, donde los síntomas del asma son seleccionados entre el grupo consistente en función pulmonar reducida, volumen pulmonar reducido, tos, sibilancia, dificultad respiratoria y necrosis de las vías aéreas, y donde el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o su sal farmacéuticamente aceptable está formulado para administración oral.
- 10 2. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, donde la incidencia de exacerbaciones de los síntomas del asma se reduce.
- 15 3. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1 ó 2, donde el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o su sal farmacéuticamente aceptable administrado por vía oral está en forma sólida o en forma líquida.
- 20 4. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 3, donde la forma sólida es una tableta o una cápsula.
- 25 5. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el síntoma del asma es una función pulmonar reducida.
- 30 6. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 5, donde la función pulmonar reducida es un volumen pulmonar reducido.
- 35 7. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 5, donde la función pulmonar reducida es medida por el máximo porcentaje medio de reducción en el Pico de Flujo Espiratorio (PFE).
- 40 8. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 5, donde la función pulmonar reducida es medida por el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF₁).
- 45 9. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 5, donde la función pulmonar reducida es medida mediante un Cuestionario de Control de Asma (CCA-5) y un Cuestionario de Calidad de Vida del Asma (CVAS).
- 50 10. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el 3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o su sal farmacéuticamente aceptable es formulado en una cantidad de dosificación de 1 mg a 800 mg al día.
11. 3-Etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}benzo[d]isoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el sujeto tiene una predisposición al asma o un asma preexistente.

FIGURA 1

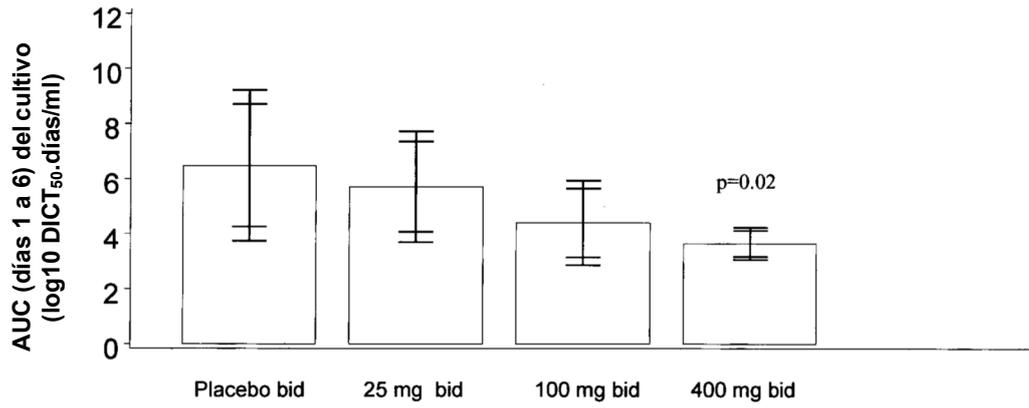


FIGURA 2

