

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 122**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2012 PCT/EP2012/064139**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13014052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2012 E 12740119 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2734186**

54 Título: **Composición**

30 Prioridad:
22.07.2011 US 201161510624 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2018

73 Titular/es:
**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:
**AMBERY, CLAIRE LOUISE y
EDWARDS, CHRISTOPHER DAVID**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 693 122 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición

Campo de la invención

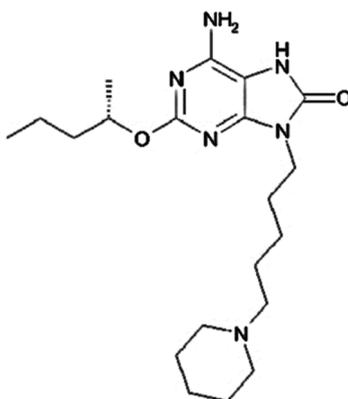
5 Esta invención está dirigida a una dosificación de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, que puede ser útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma alérgica.

Antecedentes de la invención

10 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 2010/018133 (SmithKline Beecham Corporation), se refiere a ciertos derivados de purina descritos como inductores de interferón humano que pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma alérgica. Un derivado de purina particular descrito en WO 2010/018133 es 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona. La solicitud de patente internacional en tramitación con la presente, solicitud número PCT/EP2009/051830 (GlaxoSmithKline LLC), describe una sal de maleato de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9- [5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona.

Compendio de la invención

15 Esta invención está dirigida a un régimen de dosificación para 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona ("Compuesto (I)")

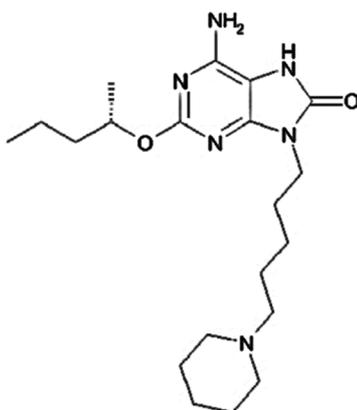


Compuesto (I)

20 que puede ser útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo rinitis alérgica y asma alérgica.

Descripción detallada de la invención

25 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 2010/018133 (SmithKline Beecham Corporation), se refiere a ciertos derivados de purina descritos como inductores de interferón humano que pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo rinitis alérgica y asma alérgica. Un derivado de purina particular descrito en el documento WO 2010/018133 es 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona. Solicitud de patente internacional en tramitación con la presente, número de solicitud PCT/EP2009/051830 (GlaxoSmithKline LLC), describe una sal de maleato de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona (en lo sucesivo, "Compuesto (I)").



Compuesto (I)

Sorprendentemente ahora se indica que una cierta dosis única y particular de compuesto (I) puede ser útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma alérgica.

5 Por consiguiente, se proporciona un compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma alérgica, caracterizado porque se administran 20 nanogramos del compuesto (I) a un ser humano que lo necesite una vez por semana.

10 Se puede proporcionar una dosis deseada de compuesto (I) mediante uno o dos accionamientos de los medios dosificadores según sea apropiado dada la cantidad de la composición farmacéutica dispensada por accionamiento de los medios dosificadores, y la concentración de la composición farmacéutica que se dispensa. Por ejemplo, se pueden usar dos actuaciones de los medios de medición.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen las descritas en el documento WO 2010/018133 y una sal de maleato. En un aspecto, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, en particular la sal de maleato 1:1.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran adecuadamente por vía intranasal o inhalada.

Composiciones y formas de dosificación

20 Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz en gotas o por bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones para administración al pulmón o a la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo, uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más tensioactivos, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad, uno o más codisolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema tampón. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo metabisulfito de sodio, y agentes de enmascaramiento del sabor. Las composiciones también se pueden administrar a la nariz u otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización.

30 Las composiciones intranasales pueden permitir que el compuesto de fórmula (I) o una sal o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administren a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y además, pueden permitir el compuesto de fórmula (I) o una sal o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos para permanecer en contacto con el tejido diana durante períodos de tiempo más largos. Un régimen de dosificación adecuado para las composiciones intranasales sería que el paciente inhale lentamente a través de la nariz después de que la cavidad nasal se ha limpiado. Durante la inhalación, la composición se administrará a una fosa nasal mientras que la otra se comprimirá manualmente. Este procedimiento puede repetirse para la otra fosa nasal.

35 El o los agentes de suspensión, si están incluido, generalmente estarán presentes en una cantidad de 0,1 a 5% (p/p), tal como de 1,5% a 2,4% (p/p), basado en el peso total de la composición. Ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), carboximetilcelulosa sódica, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantana, carbopol y polietilenglicoles.

40 Las composiciones para la administración al pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes que se pueden proteger contra la contaminación y crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservantes. Ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro de miristilopicolinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico

- 5 y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (como sorbato de potasio) y polimixina. Ejemplos de agentes antifúngicos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El (los) conservante(s), si está incluido, pueden estar presentes en una cantidad de 0,001 a 1% (p/p), tal como de 0,015% a 0,5% (p/p) basado en el peso total de la composición.
- 10 Las composiciones (por ejemplo, en las que al menos un compuesto está en suspensión) pueden incluir uno o más tensioactivos que funcionan para facilitar la disolución de las partículas de medicamento en la fase acuosa de la composición. Por ejemplo, la cantidad de tensioactivo utilizado es una cantidad que no causará espuma durante la mezcla. Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholes grasos, ésteres y éteres, tales como monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Polisorbato 80), éteres de macrogol y poloxámeros. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 y 10% (p/p), tal como de 0,01 a 0,75% (p/p), por ejemplo aproximadamente 0,5% (p/p), basado en el peso total de la composición.
- 15 Se pueden incluir uno o más agentes de ajuste de la tonicidad para lograr la tonicidad con los fluidos corporales, p. ej. fluidos de la cavidad nasal, lo que resulta en niveles reducidos de irritación. Ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Se puede incluir un agente de ajuste de la tonicidad, si está presente, en una cantidad de 0,1 a 10% (p/p), como de 4,5 a 5,5% (p/p), por ejemplo, aproximadamente 5,0% (p/p), basado en el peso total de la composición.
- 20 Las composiciones usadas según la invención se pueden tamponar mediante la adición de agentes tampón adecuados tales como citrato sódico, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo, dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y formas anhidras) o fosfato sódico y mezclas de los mismos.
- 25 Se puede incluir un agente tampón, si está presente, en una cantidad de 0,1 a 5% (p/p), por ejemplo 1 a 3% (p/p) basado en el peso total de la composición.
- Ejemplos de agentes enmascaradores del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sal de los mismos, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfame-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, mentol, eucalipto aceite, alcanfor, un agente aromatizante natural, un agente aromatizante artificial y combinaciones de los mismos.
- 30 Se pueden incluir uno o más codisolventes para ayudar a la solubilidad del o de los compuestos del medicamento y/u otros excipientes. Ejemplos de codisolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG300 o PEG400) y metanol. En una realización, el codisolvente es propilenglicol.
- 35 El o los codisolventes, si están presente, se pueden incluir en una cantidad de 0,05 a 30% (p/p), tal como de 1 a 25% (p/p), por ejemplo de 1 a 10% (p/p) basado en el peso total de la composición.
- 40 Las composiciones para administración por inhalación incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas al tracto respiratorio mediante una bomba o inhalador a presión, por ejemplo, inhaladores de polvo seco de reservorio, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, multimedios pre-dosificados. Dosis de inhaladores de polvo seco, inhaladores nasales, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito y se pueden proporcionar con excipientes convencionales tales como agentes tampón, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar en la nariz y otras regiones del tracto respiratorio por nebulización. Tales composiciones pueden ser disoluciones o suspensiones acuosas.
- 45 Las composiciones para administración tópica a la nariz o al pulmón incluyen composiciones acuosas administradas a las cavidades nasales mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito. Las composiciones acuosas para la administración en el pulmón o la nariz se pueden proporcionar con excipientes convencionales tales como agentes tampón, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar a la nariz por nebulización.
- 50 Normalmente se puede usar un dispensador de fluidos para administrar una composición fluida a las cavidades nasales. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero típicamente acuosa. Un dispensador de fluidos de este tipo puede tener una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluidos. Dichos dispensadores de fluido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición fluida, las dosis se dispensan tras las actuaciones secuenciales de la bomba. La boquilla de dispensación u orificio se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para dispensar por pulverización la composición fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en la publicación de solicitud de patente internacional número WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene
- 55

una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una composición de fluido. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral que se puede mover con los dedos que se puede mover hacia dentro con respecto al alojamiento para mover el recipiente hacia arriba en el alojamiento por medio de una leva para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la composición fuera de un eje de bomba a través de una boquilla nasal del alojamiento. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO 2005/044354.

Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden administrar mediante una bomba como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo, como se describe con referencia a las figuras 22-46 de la misma.

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o ampollas de, por ejemplo, lámina de aluminio laminado, para usar en un inhalador o insuflador. Las composiciones de mezcla en polvo generalmente contienen una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una base en polvo adecuada (vehículo/diluyente/sustancia excipiente) como monos, di o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones de polvo seco también pueden incluir, además del fármaco y el vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo, un agente ternario, como un éster azúcar, por ejemplo, octaacetato de celobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio).

En una realización, una composición adecuada para administración por inhalación se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en paquetes de medicamentos montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden romperse, desprenderse, o abrirse de otra manera de uno en uno, y las dosis de la composición de polvo seco administradas por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la técnica. El paquete de medicamento puede tomar varias formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

También se puede proporcionar una composición inhalable de polvo seco como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, y al dispositivo se le proporciona un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito hasta un canal de inhalación donde la dosis medida se puede inhalar por un paciente que inhala en la boquilla del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

Un método de administración adicional para una composición inhalable de polvo seco es la administración de dosis medidas de la composición en cápsulas (una dosis por cápsula) que luego se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente a demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o de otra manera abrir la cápsula, de modo que la dosis pueda ser arrastrada hacia el pulmón del paciente cuando inhale en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de dichos dispositivos, se pueden mencionar ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Para la administración por vía intranasal, un medio de medición adecuado es una bomba que proporciona una cantidad predeterminada de la forma de dosificación farmacéutica por accionamiento, por ejemplo, 50 microlitros por accionamiento o 100 microlitros por accionamiento.

Una bomba adecuada es una bomba de pulverización (Valois VP7 (Valois Pharm, Route des Falaises, 27100 Le Vaudreuil, Francia).

Una composición farmacéutica adecuada para administración intranasal que comprende el compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es adecuada para uso con un medio de dosificación es una suspensión o disolución, por ejemplo, una disolución acuosa. La composición farmacéutica puede contener de 0,01 a 1.000 microgramos de compuesto (I) por mililitro, por ejemplo de 0,01 microgramos a 100 microgramos de compuesto (I) por mililitro.

La composición farmacéutica para administración intranasal que comprende el compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuada para su uso con un medio de dosificación, se puede mantener en cualquier recipiente adecuado para la contención y el almacenamiento de la composición, recipiente que está adaptado para recibir los medios de medición, por ejemplo, una botella de vidrio ámbar tipo 1 (disponible, por ejemplo, en Saint Gobain Desjonquères (SGD), Avenue Pierre et Marie Curie, Mers-les-Bains, Picardie, Francia, 80350.)

Para la administración intranasal, la composición utilizada según la invención se administra una vez por semana, por ejemplo, un accionamiento de los medios de medición en cada fosa nasal por semana, durante 6 semanas.

Los componentes distintos del compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, utilizados para preparar estas composiciones están disponibles comercialmente, por ejemplo, cloruro de sodio Ph. Eur. o USP (por ejemplo, Morton Salt, 123 N. Wacker Drive, Chicago, IL, 60606, EE. UU.), disolución de cloruro de benzalconio, Ph. Eur. o USP (por ejemplo, Merck Chemicals LTD., Boulevard Industrial Park, Padge Road, Beeston, Nottingham NG9

2JR, Reino Unido), edetato disódico Ph. Eur. o USP (por ejemplo, Dow Chemical Co, Seal Sands, Middlesbrough, Cleveland, TS2 1UD, Reino Unido).

5 Para evitar dudas, cuando en el presente documento se haga referencia a cantidades escalares, incluidas cantidades de microgramos, cantidades de nanogramos y cantidades en peso, de "compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", la cantidad escalar referida se realiza con respecto del compuesto (I) per se. Por ejemplo, 1,3 nanogramos de compuesto (I) en forma de sal de maleato 1:1 es la cantidad de sal de maleato que contiene 1 nanogramo de compuesto (I).

El compuesto (I) existe en formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros del compuesto (I), ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

10 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar usando métodos conocidos, por ejemplo los descritos en el documento WO 2010/018133.

15 Se puede preparar una sal de maleato del compuesto (I) a partir del compuesto (I) haciendo reaccionar 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9- [5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona con ácido maleico, en un disolvente adecuado para producir 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9- [5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona en forma de una sal de maleato. En un aspecto, el proceso produce una relación 1:1 de ácido maleico: 6-amino-2- [[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9- [5-(1-piperidinil)pentil]-7, 9-dihidro-8H-purina-8-ona.

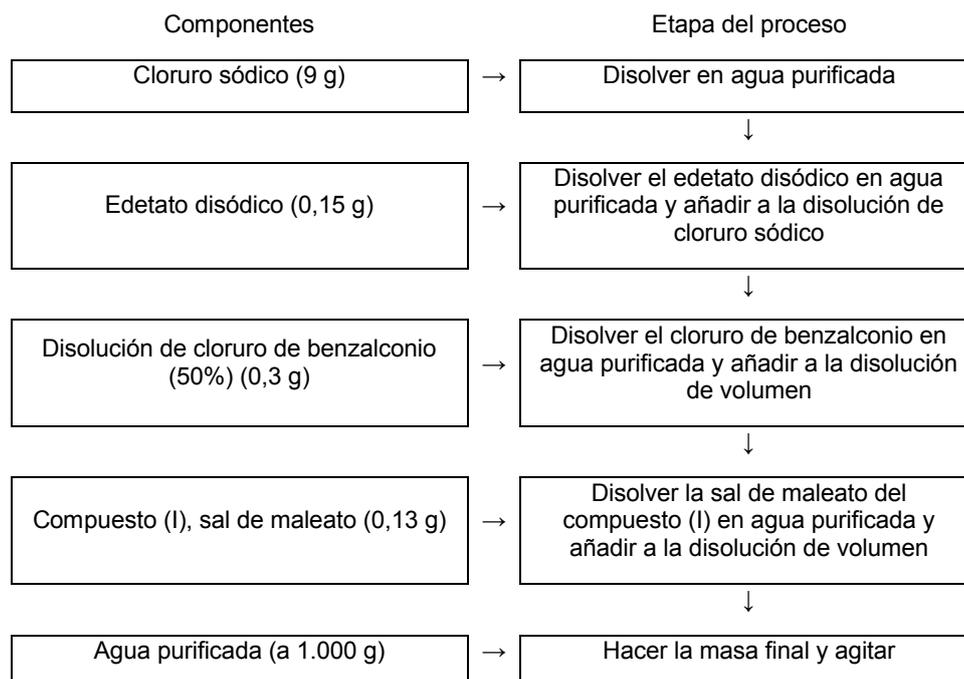
20 Las composiciones farmacéuticas usadas según la invención se pueden preparar y formular según métodos convencionales tales como los descritos en las farmacopeas británica, europea y estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press), y Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

25 Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal se preparan típicamente a partir de una disolución concentrada mediante dilución en serie. Los componentes de la formulación se disuelven en agua purificada y se mezclan para proporcionar una disolución concentrada de compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo 100 microgramos por mililitro. También se prepara una disolución placebo de una manera similar a la disolución concentrada, pero sin el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La disolución concentrada se diluye con la disolución placebo para proporcionar formulaciones de la concentración deseada. Los ejemplos de la preparación de disoluciones que contienen la sal de maleato del compuesto (I) y una disolución placebo se proporcionan en los esquemas 1-3.

Esquema 1

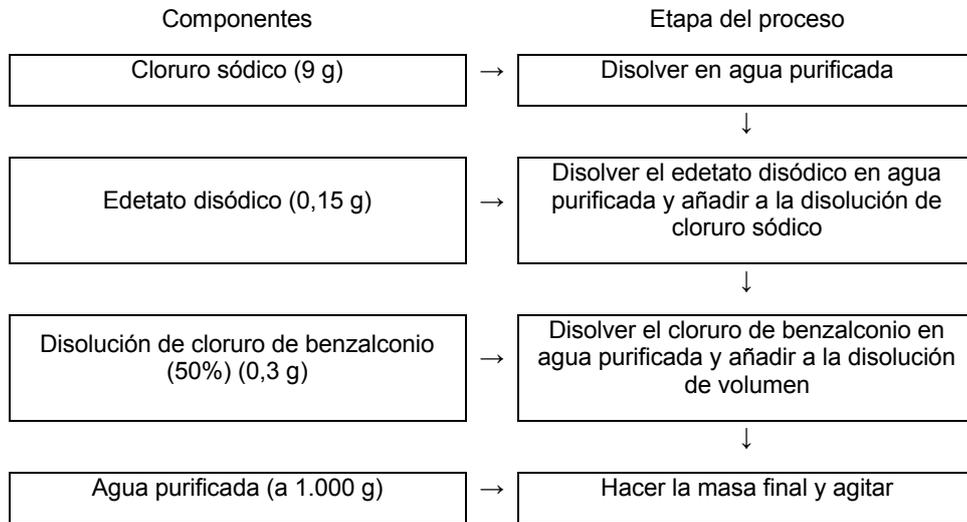
30 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de la disolución de espray nasal del compuesto (I)

100 µg/ml



Esquema 2

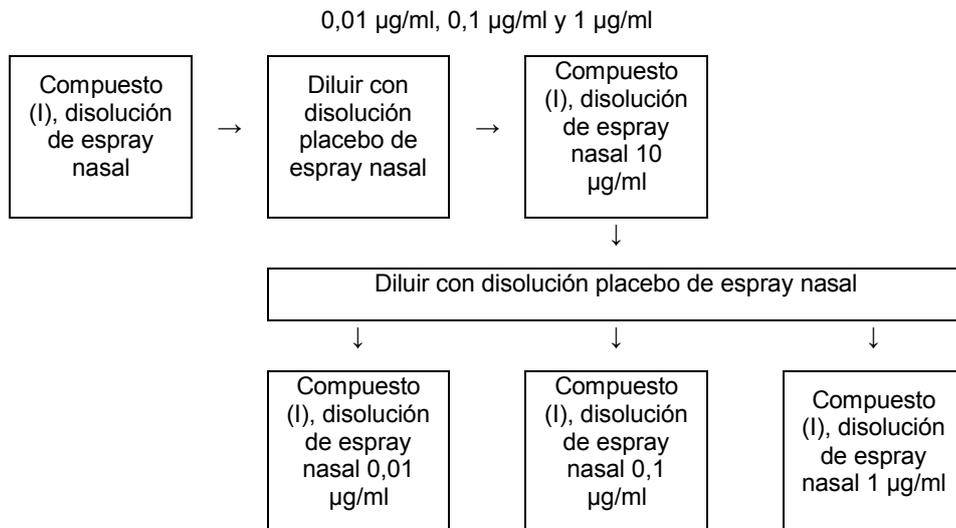
Diagrama de flujo del proceso de fabricación de la disolución placebo de spray nasal



Esquema 3

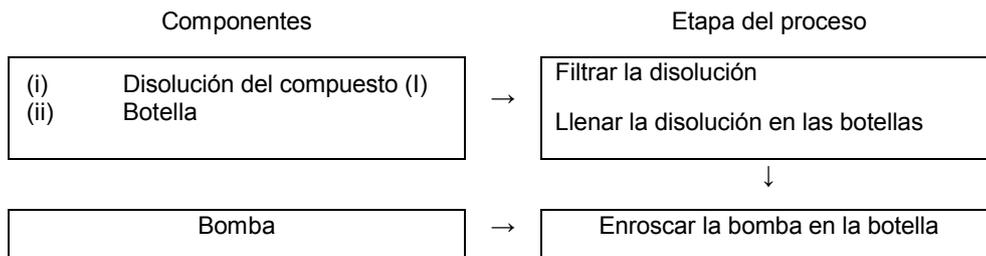
5

Diagrama de flujo del proceso de fabricación de la disolución de spray nasal del compuesto (I)



Esquema 4

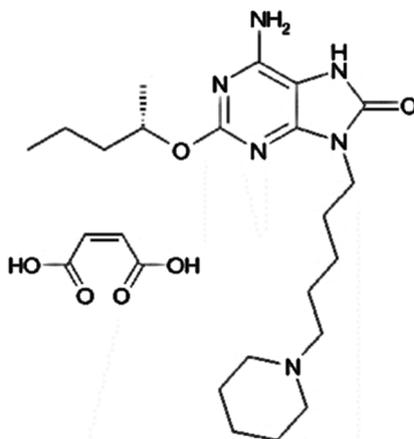
Diagrama de flujo del proceso de llenado y montaje del compuesto (I) de disolución de spray nasal.



10

Preparación del compuesto (I), sal de maleato

Ejemplo de referencia 1: 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, sal de maleato.



5 Preparación 1

Se disolvió 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil) pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona (por ejemplo, como preparado para el ejemplo de referencia 1) (0,84 g, 0,98 mmol) en alcohol isopropílico (4,6 ml, 12 vols) y se calentó a 40°C. Se añadió ácido maleico (0,114 g, 0,98 mmol). Se obtuvo una disolución clara. Durante el enfriamiento a temperatura ambiente, se produjo precipitación. La suspensión se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (5 ml) y se secó a presión reducida a 40°C hasta peso constante. Se obtuvo 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, sal de maleato (0,305 g, 61%) como un sólido blanco.

¹H NMR confirma una relación 1:1 de ácido maleico: 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro 8H-purina-8-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 9,85 (1H, s, (CH₂)₃NHCO), 8,85 (1H, br s, NH⁺), 6,39 (2H, s, NH₂), 6,02 (2H, s, HO₂C(CH)₂), 5,00 (1H, m, J = 6,2 Hz, CH₃CH), 3,68 (2H, t, J = 6,8, Hz NCH₂), 3,40 (2H, m, NCH₂), 2,98 (2H, m, J = 8,1 Hz NCH₂), 2,82 (2H, br s, NCH₂), 1,85-1,24 (16H, m, 8 × CH₂), 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz, CHCH₃), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz, CH₂CH₃), 2,5 (solvente (DMSO)).

Preparación 2

Una disolución de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona (por ejemplo, como se preparó para el ejemplo de referencia 1) (1,46 g, 3,74 mmol) en alcohol isopropílico (14,6 ml, 10 vols) se clarificó (se filtró a temperatura ambiente a través de un cartucho BondElut) y luego se calentó a aproximadamente 50°C. Se añadió una disolución de ácido maleico (0,434 g, 3,74 mmol) en alcohol isopropílico (2,9 ml, 2 volúmenes). La disolución resultante se sembró y se enfrió a 45°C. Se añadió más semilla. La suspensión espesa resultante se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche (aproximadamente 16 horas), luego se enfrió en un baño de hielo/agua durante 30 minutos. La suspensión se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (4,5 ml, 3 volúmenes y luego 3 ml, 2 volúmenes). El producto se secó a presión reducida a 40°C hasta peso constante para dar 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, sal de maleato (1,305 g, 69%).

Ejemplo de referencia 2: 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, sal de maleato

Una disolución de 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona (398) g, 1,02 mol) en alcohol isopropílico (3,59 l, 10 vols) se clarificó (se filtró a temperatura ambiente a través de un filtro en línea de 5 micrones) y luego se calentó a 50°C. Se añadió una disolución de ácido maleico (118 g, 1,02 mol) en alcohol isopropílico (997 ml, 2 volúmenes). La disolución resultante se sembró (1,2 g, 3 mmol) y se enfrió a 40-45°C y se maduró durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 10°C durante 1,5 horas, se mantuvo durante 30 minutos y luego se filtró, lavando con alcohol isopropílico (1,20 l, 3 vols). El producto se secó a presión reducida a 40°C hasta peso constante para dar 6-amino-2-[[[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, sal de maleato (296 g, 57%).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición de la disolución de spray nasal que contiene el compuesto (I) a 0,01mg/ml, 0,1 mg/ml y 1 mg/ml.

Cantidad	Concentración	Ingrediente activo	Otros componentes			
		Compuesto (I) ²	Cloruro sódico	Cloruro de benzalconio ³	Edetato disódico	Agua purificada
Por botella	0,01µg/ml compuesto (I)					
	µg/ml	0,013	9.000	300	150	A 100
Por spray ¹ (bomba 100 µl)	% p/p	0,000013	0,90	0,03	0,015	
	µg	0,0013 ⁴	900	30	15	A 100
Por botella	0,1µg/ml compuesto (I)					
	µg/ml	0,13	9.000	300	150	A 100
Por spray ¹ (bomba 100 µl)	% p/p	0,000013	0,90	0,03	0,015	
	µg	0,013 ⁵	900	30	15	A 100
Por botella	1µg/ml compuesto (I)					
	µg/ml	1,3	9.000	300	150	A 100
Por spray ¹ (bomba 50 µl) (bomba 100 µl)	% p/p	0,00013	0,90	0,03	0,015	
	µg	0,065	450	15	7,5	A 50
	µg	0,13 ⁶	900	30	15	A 100
Función		Activo	Agente tonificante	Conservante	Conservante	Vehículo
Referencia a estándar			USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.

Nota:

1. Cantidad teórica por spray (ex-dispositivo)
2. La cantidad de compuesto (I) se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco de entrada (compuesto (I) como sal de maleato 1:1). El factor sal entre base es 1,3.
3. Disolución acuosa que contiene 50% de cloruro de benzalconio.
4. Equivale a 1 ng de compuesto (I).
5. Equivale a 10 ng de compuesto (I).
6. Equivale a 100 ng de compuesto (I).

ES 2 693 122 T3

Ejemplo 2: Composición de la disolución de spray nasal que contiene el compuesto (I) a 10 mg/ml.

Cantidad	Concentración	Ingrediente activo	Otros componentes			
		Compuesto (I) ²	Cloruro sódico	Cloruro de benzalconio ³	Edetato disódico	Agua purificada
Por botella	10 µg/ml compuesto (I)					
	µg/ml	13	9.000	300	150	A 100
	% p/p	0,0013	0,90	0,03	0,015	
Por spray ¹ (bomba 50 µl) (bomba 100 µl)	µg	0,65 ⁴	450	15	7,5	A 50
	µg	1,3 ⁵	900	30	15	A 100
Función		Activo	Agente tonificante	Conservante	Conservante	Vehículo
Referencia a estándar			USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.

Notas:

1. Cantidad teórica por pulverización (ex-dispositivo)
2. La cantidad de compuesto (I) se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco de entrada (compuesto (I) como sal de maleato 1:1). El factor sal entre base es 1:3.
3. Disolución acuosa que contiene 50% de cloruro de benzalconio.
4. Equivale a 500 ng compuesto (I).
5. Equivale a 1.000 ng de compuesto (I).

10 Ejemplo 3: Composición de la solución de aerosol nasal que contiene el compuesto (I) a 100 mg / ml

Cantidad	Concentración	Ingrediente activo	Otros componentes			
		Compuesto (I) ²	Cloruro sódico	Cloruro de benzalconio ³	Edetato disódico	Agua purificada
Por botella	100 µg/ml compuesto (I)					
	µg/ml	130	9.000	300	150	A 100
	% p/p	0,013	0,90	0,03	0,015	
Por spray ¹ (bomba 50 µl) (bomba 100 µl)	µg	6,5 ⁴	450	15	7,5	A 50
	µg	13 ⁵	900	30	15	A 100
Función		Activo	Agente tonificante	Conservante	Conservante	Vehículo
Referencia a estándar			USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.	USP o Ph.Eur.

Nota:

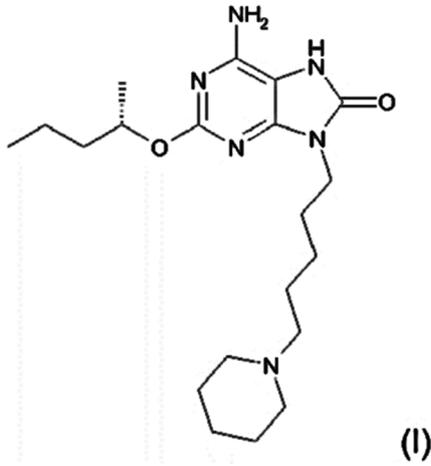
1. Cantidad teórica por pulverización (ex-dispositivo)

ES 2 693 122 T3

2. La cantidad de compuesto (I) se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco de entrada (compuesto (I) como sal de maleato 1:1). El factor sal a base es 1:3.
3. Disolución acuosa que contiene 50% de cloruro de benzalconio.
4. Equivale a 5000 ng de compuesto (I).
- 5 5. Equivale a 10000 ng Compuesto (I).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma alérgica, caracterizado porque se administran 20 nanogramos de compuesto (I) a un ser humano que lo necesita una vez por semana.