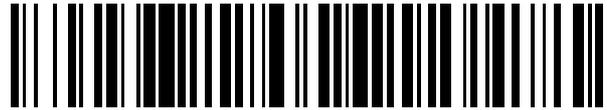


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 476**

51 Int. Cl.:

**C07D 237/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2017 PCT/EP2017/000209**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17140422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2017 E 17711562 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3416952**

54 Título: **Procedimiento para la producción de una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona**

30 Prioridad:

**16.02.2016 EP 16000380**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.11.2020**

73 Titular/es:

**METRIOPHARM AG (100.0%)  
Bleicherweg 10  
8002 Zürich, CH**

72 Inventor/es:

**MARTIN, THOMAS;  
BREU, JOSEF;  
FLEISSNER, JULIANE;  
BRYSCH, WOLFGANG y  
VON WEGERER, JÖRG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

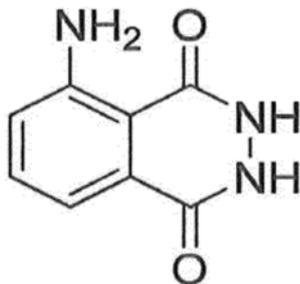
**ES 2 796 476 T3**

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

Procedimiento para la producción de una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona

5 Desde décadas investigadores del escenario del crimen usan 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (luminol) para detectar huellas de sangre, aunque alguien se haya esforzado en limpiarlas o borrarlas (Barni et al., Talanta 2007, 72, 896-913). La luminiscencia intensiva al oxidarse catalizada por el hierro en la hemoglobina hace de luminol un sensor de alta sensibilidad. Desde la primera publicación sobre la síntesis de luminol (A. J. Schmitz, Über das Hydrazid der Trimesinsäure und der Hemimellithsäure, Heidelberg, 1902) se han establecido aparte de su uso forense numerosas  
10 otras aplicaciones desde ambiental a médica. Por ejemplo, luminol se usa para la detección de metales pesados o para biodetección en la química bioanalítica (Klopf and Nieman, Anal. Chem. 1983, 55, 1080-1083).



15 Sales alcalinas de luminol fueron caracterizados estructuralmente solo recientemente (Guzei et al., J. Coord. Chem. 2013, 66, 3722-3739), ya que la sal sódica recobró interés a causa de su actividad farmacéutica. El luminolato de sodio demuestra un gran potencial en el tratamiento inmunomodulador de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Además, el luminolato de sodio demuestra un polimorfismo amplio con tres estructuras cristalinas caracterizadas hasta  
20 entonces (WO 2011/107295 A1; WO 2016/096143 A1).

Pólvoras de luminol comercialmente disponibles, sin embargo, padecen de una cristalinidad mediocre indicada por intervalos bastante amplios y gravemente interferentes en las reflexiones en los patrones de DRX-P (difracción de rayos X de polvo) (Ej. 1 y Fig. 1). Esto no presenta un problema para unos usos estándares de luminol, como en aplicaciones forenses y/o soluciones acuosas de luminol, pero hay un número de aplicaciones donde es altamente deseable de usar una forma cristalina pura de luminol. En muchas aplicaciones farmacéuticas es preferible de usar la sal sódica de luminol, ya que el luminol neutro es solamente poco soluble en soluciones acuosas a un pH fisiológico (mejor en un ambiente ligeramente alcalino, pH 8 - 11) y demuestra ahí problemas graves para la estabilidad a largo plazo. Sin embargo, hay unas aplicaciones farmacéuticas y formas galénicas en las cuales se prefiere una molécula lipofílica. Ejemplos para esto son formas galénicas tópicas, aerosoles para la administración inhalatoria y formas galénicas retard para la liberación prolongada. Para estos propósitos es altamente preferible e incluso requerido por los estándares PCF y las autoridades reguladoras médicas de comprobar la pureza, la reproducibilidad del procedimiento de producción y la estabilidad a largo plazo del principio activo. También en un número de procedimientos bioanalíticos no acuosos se puede usar luminol neutro. Su fiabilidad y reproducibilidad dependen también de una molécula de luminol claramente definida y estable. Esto se logra con una forma cristalina pura de  
35 luminol.

Un procedimiento de síntesis para luminoles sustituidos usando reacciones multicomponentes fue publicado por Neumann et al. (Z. Naturforsch, 2004, 59 b, 431-438). Procedimientos específicos de cristalización no están divulgados ahí.

40 Una forma cristalina de luminol fue descrita por Paradies (Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem 1992, 96, 1027-1031). Sin embargo, el uso de esta forma cristalina de luminol fue gravemente dificultado por el procedimiento de producción enrevesado, laborioso y por ende costoso de la forma cristalina descrita por Paradies. Obtuvo esta forma cristalina solamente por sublimación controlada. Cristales fueron crecidos a 180 °C y a 133 Pa (5 Torr) de presión de vacío en un entorno cerrado sobre un dedo frío mantenido a 20 °C. Desde el estado actual de la técnica se sabe que cristales de compuestos moleculares orgánicos crecidos por este procedimiento necesitan varias semanas (J. Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals, Oxford, 2002, capítulo 3.5.1., p. 78). Según Paradies (1992) y Pawelski (tesis de maestría, Märkische Fachhochschule, Alemania, 1989) otros procedimientos de cristalización aparentemente fallaron para crecer cristales de fase pura de luminol.

45 WO 2010/082858 divulga la preparación de sales cristalinas de luminol empezando con el nitro-análogo de luminol, su hidrogenación en agua alcalina y su purificación por cristalización con etanol (por ende en una mezcla etanol-agua) entre -5 °C y -15 °C.

55 Por lo tanto hay una necesidad de proporcionar un procedimiento para la producción de esta forma cristalina de luminol con un equipo técnico menos amplio y de preferencia en un plazo de tiempo significadamente más corto.

Sorprendentemente se descubrió que esta tarea se puede solucionar con el procedimiento para la producción de una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona de acuerdo con la invención (Ej. 2). Este procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a) disolver 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona en una solución de etanol-agua a reflujo que tiene un intervalo de 5:1 a 1:1 (v/v) a entre 50 y 100 °C,
- b) enfriar la solución hasta temperatura ambiente durante un período de 60 a 240 min,
- c) separar el producto cristalino precipitado, y
- d) secar el producto cristalino a temperatura ambiente durante un período de 6 a 48 horas.

En una etapa siguiente e) opcional se resuspende la forma cristalina obtenida de una a tres veces en etanol, se la agita cada vez, se la relava con etanol y se la seca de nuevo.

Temperatura ambiental se refiere a un intervalo de temperatura de 20 ± 5 °C.

Este procedimiento genera cristales de fase pura de luminol, es decir, con un alto grado de cristalinidad.

El procedimiento analítico de estándar para la caracterización de cristales es un patrón de DRX-P (difracción de rayos X de polvo).

Se pueden derivar los valores característicos de D o 2-theta de este patrón. "D" se refiere a las distancias interplanares y "2-theta" a los ángulos 2-theta en grados. La distancia interplanar D (también d) describe la distancia vertical entre dos planos paralelos consecutivos de la red cristalina en un cristal. El ángulo de Bragg theta (θ) describe el ángulo característico bajo el cual un rayo X incidente (longitud de onda: λ) se refleja en un plano de la red de cristal y, por lo tanto, genera un patrón de difracción de rayos X. Ambas dimensiones se vinculan por la fórmula de Bragg:

$$n\lambda = 2d \text{ sen } (\theta)$$

Con los valores característicos de D y θ se describe un cristal necesaria y suficientemente.

El patrón de DRX-P de los cristales producidos por el procedimiento de la invención genera valores D y 2-theta que sustancialmente corresponden a los valores indicados por Paradies (referidos en Tabla 1).

Tabla 1: valores D, valores 2-theta e intensidades relativas I/I<sub>0</sub>

D	2-theta	I/I <sub>0</sub> (%)	I/I <sub>0</sub> (rel)	
11,3	7,8	10,77	d	md = muy débil (0 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 5 %) d = débil (5 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 15 %) m = media (15 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 35 %) f = fuerte (35 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 75 %) mf = muy fuerte (75 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 100 %)
11,1	7,9	13,39	d	
6,9	12,8	34,35	m	
6,8	13,0	32,69	m	
6,3	14,0	17,54	m	
5,6	15,8	6,81	d	
3,5	25,2	23,28	m	
3,4	25,9	13,42	d	
3,4	26,3	5,22	d	
3,2	27,6	7,95	d	
3,2	27,8	100	mf	

Tabla 2 indica los valores de DRX-P encontrados para la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la invención.

Tabla 2: valores D, valores 2-theta e intensidades relativas I/I<sub>0</sub>

D	2-theta	I/I <sub>0</sub> (%)	I/I <sub>0</sub> (rel)	
11,4	7,8	9,40	d	md = muy débil (0 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 5 %) d = débil (5 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 15 %) m = media (15 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 35 %) f = fuerte (35 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 75 %) mf = muy fuerte (75 % < I/I <sub>0</sub> ≤ 100 %)
11,2	7,9	11,04	d	
6,9	12,8	31,72	m	
6,8	13,0	29,65	m	
6,4	13,9	15,85	m	
5,6	15,7	6,52	d	
3,6	24,9	22,46	m	
3,5	25,7	12,98	d	
3,5	25,7	5,06	d	
3,3	27,2	8,03	d	
3,2	27,5	100	mf	

Una comparación entre los valores de DRX-P demuestra que la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la invención es idéntica con la forma cristalina descrita por Paradies. Las desviaciones de los valores indicados se encuentran en el intervalo usual y pueden resultar de diferentes difractómetros que se han usado ahí.

El patrón de DRX-P después de un refinamiento de Rietveld la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la invención está mostrado en Fig. 2. La resolución significativamente mejorada de la estructura y la pureza de fase en comparación con el luminol comercialmente disponible se puede ver en los picos de reflexión aguda y claramente rediseñados.

Fig. 3 A + B muestran una comparación del empaquetamiento molecular calculado para los respectivos valores de DRX-P para la forma cristalina publicada por Paradies (A) y para la forma cristalina producida por el procedimiento de acuerdo con la invención (B). En Fig. 4 está presentado respectivamente el apilamiento desplazado de trímeros. Como se puede ver ahí se encontró un apilamiento de capas idéntico. Estos modelos confirman también la identidad de ambas formas cristalinas.

La relación etanol-agua de la etapa a) del procedimiento de la invención puede variar entre 5:1 a 1:1, de preferencia 4:1 a 2:1, y más preferido 3:1 (v/v, respectivamente).

El intervalo de temperatura para la etapa de disolución a) del procedimiento de la invención es de 50 a 100 °C, de preferencia de 70 a 90 °C, y más preferido la temperatura es 80 °C.

El intervalo de tiempo para la etapa de resfriamiento b) del procedimiento de la invención es de 60 a 240 min, de preferencia de 90 a 180 min, y más preferido es el período de 120 min.

El intervalo de tiempo para la etapa de secado d) del procedimiento de la invención es de 6 a 48 horas, de preferencia de 10 a 24 horas, y más preferido es el período de 12 horas.

En un modo de ejecución preferido la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la invención tiene un contenido de agua de cristalización del  $\leq 0,4$  %. Un contenido de agua de cristalización tan bajo corresponde con la pureza de fase de la forma cristalina.

En un modo de ejecución preferido el etanol usado en el procedimiento de acuerdo con la invención tiene un grado de pureza del  $\geq 98$  %.

En un modo de ejecución preferido el procedimiento de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

- a) disolver 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona en una solución de etanol-agua a reflujo (3:1, v/v) a 80 °C,
- b) enfriar la solución hasta temperatura ambiente durante un período de 120 min,
- c) separar el producto cristalino precipitado, y
- d) secar el producto cristalino a temperatura ambiente durante un período de 12 horas.

En un modo de ejecución alternativo la etapa de secado e) es variada por secar el precipitado lavado de la etapa d) en un secador de vacío a 25 – 200 °C / 110 a 0,5 kPa (1100 a 5 mbar), en un secador por congelación en donde el contenido residual del disolvente en el producto de cristalización congelado previamente es eliminado por sublimación a 0,01 kPa (0,1 mbar), o en un evaporador rotativo a 25 – 180 °C / 105-0,1 kPa (1050 – 1 mbar) hasta alcanzar masas constantes.

Por lo tanto, el procedimiento de la invención para producir una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona proporciona varias ventajas en respecto al estado de la técnica:

- se necesita un equipamiento técnico mucho menos complejo
- por consiguiente los costes de producción con el procedimiento de la invención son significativamente menos
- una reproducibilidad más alta por un procedimiento más simple (menos fallas potenciales)
- se necesita un período de tiempo significativamente más corto para obtener la forma cristalina

La presente invención se refiere también al producto del procedimiento de la invención. Por lo tanto, se divulga una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona que está caracterizada por los valores cristalográficos siguientes determinados por medio de difracción de rayos X de polvo:

valores d: 11,4; 11,2; 6,9; 6,8; 6,4; 5,6; 3,6; 3,5; 3,5; 3,3; 3,2 y  
valores 2-theta: 7,8; 7,9; 12,8; 13,0; 13,9; 15,7; 24,9; 25,7; 25,7; 27,2; 27,5,

en donde esta forma cristalina fue producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación.

Hay una gama amplia de aplicaciones analíticas de luminol, sea en las biociencias o en las ciencias de materiales. En la mayoría de los casos la quimioluminiscencia de luminol al oxidarse se usa como herramienta de detección, en unos pocos casos también su fluorescencia. Particularmente si se deben detectar cantidades pequeñas se necesita un método ultrasensible. Tales métodos ultrasensibles requieren una cantidad y una estructura estrictamente definidas del agente detector y un procedimiento de producción confiable y reproducible. Por esto es preferible especialmente para estos métodos de usar una forma cristalina de luminol con pureza de fase en vez de la forma comercialmente disponible. En Khan et al. (2015, Appl Biochem Biotechnol 173, p. 333 – 355) se presenta un resumen integral de los métodos analíticos corrientes que usan luminol como agente detector. Cubre tales áreas como el uso en laboratorios clínicos, investigación clínica, inmunoensayos, como biosensores, en la oncología, ensayos de ácidos nucleicos, ensayos basados en genes reportadores, quimioluminiscencia celular para la localización de ciertas células o moléculas, cuantificación de proteínas, monitoreo ambiental, detección de  $Hg^{2+}$  y  $Cu^{2+}$  y cuantificación, ciencias forenses, detección de ADN, detección de sangre en un ambiente de hospital y análisis farmacéutico, p. ej., inyección de flujo, detección de drogas y la farmacocinética de un principio activo.

En todas estas áreas se puede usar una forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación.

Por lo tanto, la presente divulgación revela también el uso de dicha forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación para la utilización como agente detector.

En unos modos de ejecución particularmente preferidos se usa la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación en ambientes no acuosos. Ahí se puede usar luminol directamente en su forma cristalina.

Ejemplos son electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE), electroforesis capilar, sistemas de ensayo con moléculas fijadas sobre membranas poliméricas, sistemas basados en micromatriz, espectrometría de masas, microscopía electrónica o quimioluminiscencia electrogenerada catódica de luminol (ECL) sobre un electrodo de carbón vítreo (Haghighi et al. 2015, Electrochimica Acta 154, 259-265).

Otros métodos analíticos particularmente preferidos incluyen el uso en ensayos de detección que usan DMSO en disolventes próticos alcalinos moderadamente fuertes (pH 8 – 11) en agua o alcoholes bajos, ya que luminol neutro se puede disolver fácilmente en ellos.

Además, se refiere la presente invención en unos modos de ejecución particularmente preferidos también al uso de dicha forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la invención para la utilización para fines forenses, como revisado en Pax, International Association, Bloodstain Pattern Analysis. Newsletter 2205, p. 11 – 15.

Una de las áreas de aplicación más importantes para cristales de luminol con pureza de fase es el uso farmacéutico. En general, un principio activo farmacéutico se administra a un paciente en una forma galénica farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la presente aplicación divulga también una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación que está caracterizada por los valores cristalográficos siguientes determinados por medio de difracción de rayos X de polvo:

valores d: 11,4; 11,2; 6,9; 6,8; 6,4; 5,6; 3,6; 3,5; 3,5; 3,3; 3,2 y  
valores 2-theta: 7,8; 7,9; 12,8; 13,0; 13,9; 15,7; 24,9; 25,7; 25,7; 27,2; 27,5  
y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término “composición farmacéutica” significa de acuerdo con la invención al menos un principio activo de acuerdo con la invención en una dosificación y una forma galénica farmacológicamente apropiada definida y con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o vehículo, tal como, opcionalmente, al menos otro principio activo conocido en el estado de la técnica.

El término “excipiente” se usa en esta aplicación para describir cada componente de una composición farmacéutica adicional a la forma cristalina de acuerdo con la invención. La selección de un excipiente apropiado depende de varios factores como modo de administración y dosificación, así como de la actuación sobre la solubilidad y la estabilidad de la composición por el excipiente mismo.

El término “acción” describe el modo de acción intrínseco del agente respectivo.

Los términos “efecto” y “efecto terapéutico” describen, refiriéndose a al menos un principio activo de acuerdo con la invención, se relatan a las consecuencias beneficiosas que ocurren causalmente para el organismo al cual al menos un principio activo fue administrado.

Por lo que respecta la aplicación “dosificación terapéuticamente efectiva” significa que se administra una dosificación

suficiente del al menos un principio activo de acuerdo con la invención a un ser vivo o a un paciente que necesita un tal tratamiento.

Los términos “administración compartida”, “administración combinada” o “administración simultánea” del al menos un principio activo de acuerdo con la invención y de al menos un principio farmacéutico del estado de la técnica comprenden la administración de los agentes mencionados al mismo tiempo o a momentos cercanos, tal como a administraciones de dichos agentes a momentos diferentes en un experimento coherente. El orden cronológico de la administración de dichos agentes no está limitado por estos términos. Los expertos en la materia no tendrán dificultades en deducir de sus conocimientos y experiencias las administraciones descritas en respecto a su orden cronológico o local.

El término “ser vivo” se refiere a cada animal, especialmente vertebrado, en particular, primate, y más preferido ser humano. Por lo que respecta la aplicación un “paciente” es un ser vivo que sufre de una enfermedad definible y diagnosticable, o que tiene una predisposición para ella, y al cual se administra un principio activo apropiado con el fin de profilaxis o de terapia.

En el sentido de esta aplicación los términos “medicina” o “médico” deben referirse a la medicina humana, tal como a la medicina veterinaria.

Los términos “profilaxis”, “tratamiento” y “terapia” comprenden la administración de al menos un principio activo apropiado de acuerdo con la invención, solo o en combinación con al menos otro agente farmacéutico conocido en el estado de la técnica a un ser vivo para prevenir el desarrollo de una cierta enfermedad, para inhibir y mitigar los síntomas, o para iniciar el proceso de sanación de la enfermedad respectiva.

Formulaciones farmacéuticas de los compuestos para el uso de acuerdo con la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, p .ej., oral (inclusivo bucal y sublingual), rectal, vaginal, nasal, inhalatoria, respiratoria, alveolar, tópica (inclusivo bucal, sublingual, conjuntival, o transdérmica), o parenteral (inclusivo intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial o intradérmica).

Se pueden producir formulaciones galénicas por cualquier método conocido en la área farmacéutica combinando el principio activo con al menos un vehículo o excipiente.

Por lo tanto, la presente aplicación se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen una forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable está seleccionado de un grupo que comprende vehículos, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, colorantes, tampones, conservantes, solubilizantes, emulgentes, potenciadores de penetración, antioxidantes, diluyentes, ajustantes pH, engrasantes, solventes, viscosizantes, hidrotrópicos, edulcorantes, acidulantes, espesantes, saborizantes y sustancias aromáticas.

Vehículos admisibles son todos los vehículos conocidos en el estado de la técnica y combinaciones entre ellos. En formas galénicas sólidas pueden ser, por ejemplo, grasas de origen herbal y animal, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, óxido de zinc o mezclas de las sustancias antes mencionadas. En formas galénicas líquidas y emulsiones están apropiados vehículos, tales como solventes, solubilizantes, emulgentes, tales como agua, etanol, isopropanol, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, ésteres de ácido graso de glicerol, polietilglicoles, ésteres de ácido graso de sorbitán o mezclas de las sustancias antes mencionadas. Suspensiones de acuerdo con la invención pueden contener vehículos convencionalmente conocidos como diluyentes (p. ej., agua, etanol o propilenglicol), alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno y ésteres de sorbitán de polioxietileno, celulosas microcristalinas, bentonitas, agar, tragacanto.

Preparaciones farmacéuticas apropiadas para formas galénicas orales se pueden administrar como unidades separadas, tales como cápsulas, tabletas, grageas o píldoras; polvos o granulados; jugos, jarabes, gotas, infusiones, suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o grasa-en-agua o agua-en-grasa en lociones.

Por ejemplo, en una forma galénica oral, tales como una tableta o una cápsula, el principio activo se puede por lo tanto, combinar con un vehículo oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tales como etanol, glicerina o agua. Las pólvoras se producen al triturar el compuesto a un tamaño apropiadamente pequeño mezclándolos con un vehículo farmacéutico triturado de una manera similar, p. ej., un carbohidrato comestible, tales como almidón o manitol. Pueden estar presentes también un aromatizante, conservante, dispersante o colorante.

Las cápsulas se pueden producir al generar una mezcla de pólvoras como descrito anteriormente y llenándola en envolturas de gelatina moldeadas. Deslizantes y lubricantes, tal como ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol se pueden adicionar en forma sólida a la mezcla de

pólvora. Un disgregante o solubilizante, tal como agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio se puede adicionar también para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula. Adicionalmente se pueden añadir aglutinantes y/o colorantes apropiados a la mezcla, si está deseado o necesario.

5 El término aglutinantes se refiere a sustancias que aglutinan pólvoras o las pegan, rindiéndolas cohesivas a través de la formación de gránulos. Sirven como „pegamento” de la preparación. Aglutinantes aumentan la fuerza cohesiva del diluyente o relleno proporcionado.

10 Aglutinantes apropiados son almidón de trigo, maíz, arroz o papa, gelatina, sustancias glúcidas, tales como glucosa, sacarosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de amonio-calcio, alginato de sodio, celulosa carboximetílica, celulosa carboximetílica de sodio, celulosa hidroxipropilcarboximetílica, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio-aluminio, ceras y otras. El porcentaje del aglutinante en la composición puede variar entre 1 – 30 % en peso, de preferencia 2 – 20 % en peso, particularmente preferido 3 -10 % en peso y lo más preferido 3 – 6 % en peso.

15 El término lubricantes se refiere a sustancias adicionadas a una forma galénica para facilitar la liberación de tabletas, granulados etc. del molde o tobera de salida. Reducen la fricción o la abrasión. Los lubricantes se suelen adicionar en la tabletación poco antes de la compresión ya que deben estar presentes en la superficie de los gránulos así como entre ellos y los componentes de la prensa de tabletas. La cantidad del lubricante puede variar entre 0,05 y 15 % en peso de la composición, de preferencia entre 0,2 y 5 % en peso, particularmente preferido entre 0,3 y 3 % en peso, lo más preferido entre 0,3 y 1,5 % en peso.

20 Lubrificantes apropiados son entre otros oleato sódico, estearatos metálicos, tales como estearato sódico, estearato cálcico, estearato potásico y estearato magnésico, ácido esteárico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, ácido bórico, ceras con un alto punto de fusión, polietilenglicol.

Deslizantes son materiales que prohíben el empapamiento de los agentes respectivos y mejoran las propiedades de flujo de las granulaciones de manera que el flujo resulte fluida y homogéneamente.

30 Deslizantes apropiados comprenden dióxido de silicón, estearato magnésico, estearato sódico y talco. La cantidad del deslizante en la composición puede variar entre 0,01 y 10 % en peso, de preferencia entre 0,1 y 7 % en peso, particularmente preferido entre 0,2 y 5 % en peso, lo más preferido entre 0,5 y 2 % en peso.

El término disgregante se refiere a sustancias adicionadas a una composición para facilitar su desintegración.

35 Los disgregantes apropiados se pueden seleccionar del grupo que comprende almidón, almidones solubles en agua fría, tales como almidón carboximetílico, derivados de celulosa, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y celulosas microcristalinas entrecruzadas como croscarmelosa de sodio, gomas naturales y sintéticas, tales como guar, agar, karaya (tragacanto indio), goma de algarrobo, tragacanto, arcillas como bentonita, goma xantana, alginatos, tales como ácido alginico y alginato de sodio, mezclas espumosas y otros. El hinchamiento apoyan, por ejemplo, almidón, derivados de celulosa, alginatos, polisacáridos, dextranos, polivinilpirrolidona entrecruzada. La cantidad del disgregante puede variar en la composición entre 1 y 40 % en peso, de preferencia entre 3 y 20 % en peso, lo más preferido entre 5 y 10 % en peso.

45 Colorantes son excipientes que prestan un colorido a la composición o la forma galénica. Pueden ser colorantes alimenticios. Pueden estar adsorbidos también en un agente de adsorción apropiado como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del colorante puede variar entre 0,01 y 10 % en peso de la composición, de preferencia entre 0,05 y 6 % en peso, particularmente preferido entre 0,1 y 4 % en peso, lo más preferido entre 0,1 y 1 % en peso.

50 Colorantes alimenticios apropiados son curcumina, riboflavina, 5'-fosfato de riboflavina, tartrazina, alcanina, amarillo de quinoleína WS, amarillo AB, 5'-fosfato sódico de riboflavina, amarillo 2G, amarillo crepúsculo, E111 naranja, carmín, rojo cítrico 2, azorrubina, amaranto, rojo cochinilla A, Ponceau SX, Ponceau 6R, eritrosina, rojo 2G, rojo allura AC, indantrena, azul patentado V, indigotina I, azul brillante FCP, clorofilas y clorofilinas, complejos de cobre de las clorofilas y clorofilinas, verde ácido brillante BS, verde rápido FCF, caramelo corriente, caramelo de sulfito cáustico, caramelo de amoniaco, caramelo de sulfito amónico, negro brillante BN, hollín, carbón vegetal, marrón FK, marrón chocolate HT, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, annatto, bixina, norbixina, extracto de pimentón, capsantina, capsorrubina, licopeno, apocarotinal 8', éster etílico del ácido-apocaroténico-8', flavoxantina, luteína, criptoxantina, rubixantina, violaxantina, rodoxantina, cantaxantina, zeaxantina, citranaxantina, astaxantina, betanina, antocianinas, azafrán, carbonato cálcico, dióxido de titanio, óxidos ferrosos, hidróxidos ferrosos, aluminio, plata, oro, litol-rubina BK, ácido tánico, orceína, gluconato de hierro y lactato de hierro.

65 Las tabletas se formulan produciendo, granulando o comprimiendo en seco una mezcla de pólvora, adicionando un deslizante y un disgregante y comprimiendo el conjunto a tabletas. Una mezcla de pólvora se produce al mezclar un compuesto apropiadamente triturado con un diluyente o una base como descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tales como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, y desacelerador de solución, tal como parafina, un acelerador de absorción, tal como una sal cuaternaria y/o un absorbente, tales como

5 bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla de pólvora se deja granular humectándola con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o poliméricos y pasándola por una criba. Como alternativa a la granulación la mezcla de pólvora puede escurrir por un equipo de compresión, en lo cual se generan grumos de forma desigual que se rompen en granulados. Los granulados se pueden lubricar por adición de ácido esteárico, un sal estearatos, talco o aceite mineral para evitar una adhesión con los moldes de tabletación. La mezcla lubricada se comprime en seguida a tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden combinar también con un vehículo libremente fluente inerte y entonces se comprimen directamente a tabletas sin realizar las etapas de granulación o compresión seca.

10 Las formas galénicas líquidas comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones. Ejemplos son agua y soluciones de agua – propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de un edulcorante u opacificante para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Formas galénicas líquidas pueden comprender también soluciones para administración intranasal.

15 Además, se prefieren tampones o soluciones tampón para formas galénicas líquidas, particularmente para para formas galénicas líquidas farmacéuticas. Los términos tampón, sistema tampón y solución tampón se refieren a la capacidad de un sistema, especialmente de una solución acuosa, de resistir a una modificación de pH por adición de ácido o base o por dilución con un solvente. Sistemas tampón preferidos se pueden seleccionar del grupo que comprende formiato, lactato, ácido benzoico, oxalato, fumarato, anilina, tampón de acetato, tampón de citrato, tampón de glutamato, tampón de fosfato, succinato, piridina, ftalato, histidina, MES (ácido 2-morfolino etanosulfónico), ácido maleico, tampón de cacodilato (arsenato dimetilico), ácido carbónico, ADA (ácido N-(2-acetamido) iminodiacético), PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), tampón BIS-TRIS-propano (1,3-bis[tris(hidroxiometil) metilamino] propano), etilendiamina, ACES (ácido 2-[(2-amino-2-oxoetil) amino] etanosulfónico), imidazol, MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), ácido malónico dietil, TES (ácido 2-[tris(hidroxiometil) metil] aminoetanosulfónico), HEPES (tampón de ácido N-2-hidroxi-etil-piperazina-N'-2-etanosulfónico) así como más tampones con un pKa entre 3,8 y 7,7.

Se prefieren tampones de ácido carbónico, tales como tampones de acetato y ácido dicarboxílico, tales como fumarato, tartrato y ftalato así como tampones de ácidos tricarboxílico como citrato.

30 Otro grupo de tampones preferidos son tampones inorgánicos como tampones de hidróxido de sulfato, hidróxido de borato, hidróxido de carbonato, hidróxido de oxalato, hidróxido cálcico y fosfato. Otro grupo de tampones preferidos son tampones nitrogenados, tales como imidazol dietildiamina y piperazina. Además, se prefieren tampones de ácidos sulfónicos, tales como TES, HEPES, ACES, PIPES, ácido 3-[tris-(hidroxiometil)metilamino]-propanosulfónico (TAPS), ácido 4-(2-hidroxi-etil) piperazina-1-propanosulfónico (EEPS), ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico (MOPS) y ácido N,N'-bis(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico (BES). Otro grupo de tampones preferidos son glicina, glicilglicina, glicil-glicilglicina, N,N'-bis(2-hidroxi-etil) glicina y N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroxiometil) etil] glicina (tricina). Se prefieren también tampones de aminoácidos, tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparagina, glutamina, cisteína, metionina, prolina, 4-hidroxi-prolina, N,N,N-trimetil lisina, 3-metilhistidina, 5-hidroxi-lisina, o-fosfoferina, [gamma]-carboxiglutamato, [épsilon]-N-acetil lisina, [omega]-N-metil arginina, citrulina, ornitina y sus derivados.

45 Conservantes para formas galénicas líquidas se pueden adicionar en caso necesario. Se pueden seleccionar del grupo que comprende ácido sórbico, sorbato potásico, sorbato cálcico, metilparabeno, etilparabeno, metil-etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico, benzoato potásico, benzoato cálcico, p-hidroxibenzoato de heptilo, metil-p-hidroxibenzoato de sodio, etil-p-hidroxibenzoato de sodio, propil-p-hidroxibenzoato de sodio, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, alcoholes feniléticos, cresoles, cetilpiridinio cloruro, clorobutanol, tiomersal (mercurotiosalicilato sódico), dióxido de azufre, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, sulfito de potasio, sulfito de calcio, sulfito hidrógeno de calcio, sulfito hidrógeno de potasio, bifenilo, ortofenil fenol, ortofenil fenol sódico, tiabendazol, nisina, natamicina, ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de calcio, hexamina, formaldehído, dicarbonato de dimetilo, nitrito de potasio, nitrito de sodio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, ácido acético, acetato de potasio, acetato de sodio, diacetato de sodio, acetato de calcio, acetato de amonio, ácido deshidroacético, deshidroacetato de sodio, ácido láctico, ácido propiónico, propionato de sodio, propionato de calcio, propionato de potasio, ácido bórico, tetraborato de sodio, dióxido de carbono, ácido málico, ácido fumárico, lisozima, sulfato de cobre (II), cloro, dióxido de cloro y otras sustancias apropiadas o composiciones conocidas al experto en la materia.

60 Una composición farmacéutica particularmente preferida es un liofilizado (una preparación congelada en seco) apropiado para la administración vía inhalación o inyección intravenosa. Para su producción se solubiliza un compuesto para el uso de acuerdo con la invención en una solución de manitol al 4 – 5 %, después de lo cual esta solución va a ser liofilizada. La solución de manitol se puede preparar en una solución apropiada de tampón, como descrito anteriormente. Otros ejemplos de crió/lioprotectores apropiados (también rellenos o estabilizantes) son albumina libre de tioles, inmunoglobulina, óxido de polialquileño (p. ej., PEG, polipropilenglicol), trehalosa, glucosa, sacarosa, sorbitol, dextrano, maltosa, rafinosa, estaquiosa y otros sacáridos. Se prefiere manitol. Se pueden usar en el proceso de liofilización en cantidades usuales conocidas al experto en la materia.

Para la producción de una forma galénica de un supositorio que contiene un compuesto para uso de acuerdo con la invención antes se funden ceras de punto de fusión bajo así como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, tal como manteca de cacao y entonces se dispersa homogéneamente en esto 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona por agitación u otros métodos de mezcla. La mezcla homogéneamente fundida se transfiere después en moldes apropiados, se deja enfriar hasta solidificación.

Para aplicaciones tópicas que contienen un compuesto de acuerdo con la invención están apropiadas cremas, emulsiones, lociones, geles, hidrogeles, pastas, talcos, ungüentos, linimento, láminas, liposomas, parches dérmicos, parches transdérmicos, pulverizaciones transdérmicas o suspensiones. Solubilizadores tensioactivos (solubilizantes) apropiados son, por ejemplo, éster monoetilico de dietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, ciclodextrinas, tales como ciclodextrina  $\alpha$  y  $\beta$ , glicerol monoestearatos como Solutol HS15 (hidroxiestearato Macrogol 15 de BASF, hidroxiestearatos de polietilenglicol 660), ésteres de sorbitano, polioxietilenglicol, ésteres del ácido graso del sorbitán del polioxietileno, monooleato del sorbitán del polioxietileno, triglicérido del ácido oxisteárico del polioxietileno, alcohol polivinílico, dodecilsulfato sódico, gliceroles monooleatos (aniónicos) etc.

Los emulsificantes se pueden seleccionar de los siguientes emulsificantes aniónicos y no iónicos: ceras emulsificantes aniónicas, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, ácido esteárico, ácido oleico, copolímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, producto adicional de 2 a 60 mol de etilenoóxido a aceite de ricino y/o aceite de ricino templado, lanolina, ésteres de sorbitano, ésteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitano de polioxietileno, monolaurato de sorbitano de polioxietileno, monooleato de sorbitano de polioxietileno, monopalmítico de sorbitano de polioxietileno, monoestearato de sorbitano de polioxietileno, triestearato de sorbitano de polioxietileno, estearato de polioxietileno, polivinilalcohol, ácido metatartárico, tartrato de calcio, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, alginato de propano-1,2-diol, carragenano, algas de eucheuma procesadas, goma de garrofín, tragacanto, goma de acacia, goma de karaya, goma gellan, goma gati, glucomanano, pectina, pectina amidada, fosfátidos de amonio, aceite vegetal bromado, acetato isobutirato de sacarosa, ésteres glicéridos de colofonia, fosfato disódico, difosfato trisódico, difosfato tetrasódico, difosfato dicálcico, difosfato de calcio de dihidrógeno, trifosfato sódico, trifosfato pentapotásico, polifosfatos de sodio, polifosfato de sodio y calcio, polifosfatos de calcio, polifosfato de amonio, beta-ciclodextrina, celulosa pulverizada, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, etil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etil-hidroxietilcelulosa, croscarmelosa, carboximetilcelulosa enzimáticamente hidrolizada, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, ésteres de ácido acético de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido láctico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido tartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido mono- y diacetiltartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres mixtos de ácido acético y ácido tartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, sucroglicéridos, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de propano-1,2-diol, ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol, lactilato de ésteres de ácidos grasos de glicerol y propano-1, aceite de soja térmicamente oxidado interactuado con mono- y diglicéridos de ácidos grasos, dioctil-sulfosuccinato de sodio, estearoil-2-lactilato de sodio, estearoil-2-lactilato de calcio, tartrato estearílico, citrato estearílico, fumarato estearílico de sodio, fumarato estearílico de calcio, laurilsulfato de sodio, mono- y diglicéridos etoxilados, metilglucósido del éster de aceite de coco, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmítico de sorbitano, trioleato de sorbitano, polifosfato de calcio y sodio, polifosfato de calcio, polifosfato de amonio, ácido cólico, sales de colina, glicerol de dialmidón, octenilsuccinato de almidón de sodio, almidón oxidado de acetilo.

Se prefieren glicerol monooleato, ácido esteárico y fosfolípidos, tales como lecitina.

Triglicéridos apropiados son triglicéridos de cadena media y de alto peso molecular. Triglicéridos de cadena media son ésteres glicéricos de los ácidos grasos con solamente 6-12 átomos de carbono, tales como triglicérido cáprico-caprílico. Triglicéridos de alto peso molecular son ésteres glicéricos de ácidos grasos con ácidos grasos de cadena larga, p. ej., mezclas de triglicéridos extraídas de diferentes grasas naturales. De preferencia se utilizan triglicéridos de cadena media, particularmente triglicérido cáprico-caprílico.

Potenciadores de penetración se usan con frecuencia en formas galénicas tópicas. Potenciadores de penetración apropiados comprenden todos los potenciadores de penetración farmacéuticamente aceptables conocidos en el estado de la técnica, tales como, sin limitarse, azonas, tales como lauro-caprana, 1-dodecilazociclo-heptano-2-ona; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, DMAC, DMF; pirrolidonas, tales como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona; alcoholes tales como etanol, propano-1,2-diol o decanol; glicoles, tales como propilenglicol, dietilenglicol, tetraetilenglicol; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido láurico, dodecilsulfato sódico, ácido mirístico, ácido isopropilmirístico, ácido cáprico; surfactantes no iónicos, tales como éter 2-oléico de polioxietileno, éter 2-esteárico de polioxietileno; terpenos; terpenoides; oxazolidinonas; urea; análogos de ceramida, análogos de azona, derivados de mentol, derivados eterificados, derivados esterificados, trans-carbamatos, sales carbamáticas, derivados de TXA, DDAIP (dodecil-2-dimetilamino-propanoato), DDAK, aceites esenciales naturales (todos descritos en Chen et al. (2014) Asian J. Pharm. Sc. 9, 51-64); ésteres de ácido cítrico, tales como citrato trietilico, polipéptidos de hidrofobina; alfa bisabolol; dimetil isosorbida (Arlasolve® DMI); etoxidiglicol. Se prefiere propano-1,2-diol.

- 5 Ejemplos típicos para conservantes apropiados para una aplicación tópica son p. ej., benzoatos bencílicos, ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio (cetrimida, Merck), clorhexidina, cloruro de terc-butilo, clorocresol, imidurea, parabenos como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, sorbato potásico, benzoato sódico, propionato sódico, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, ácido sórbico o tiomersal (mercurotiosalicilato sódico). Se prefieren metilparabeno, propilparabeno así como metilparabeno sódico y propilparabeno sódico.
- 10 La adición de antioxidantes es particularmente ventajosa en formas galénicas tópicas. Ejemplos apropiados para esto son metabisulfito sódico, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido maleico, ascorbato sódico, palmitato ascorbílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido fumárico o galato propílico. Se prefiere el uso de metabisulfito sódico.
- 15 Ajustantes pH apropiados para formas galénicas tópicas son p. ej., hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, sustancias de tampón, tales como bifosfato sódico o fosfato disódico de hidrógeno.
- 20 Preparaciones de crema pueden contener, además, otros excipientes y aditivos, tales como engrasantes, solventes, viscosizantes o hidrotrópicos para mejorar el comportamiento de flujo. Pueden estar presentes en la mezcla sustancias singulares así como varias del mismo grupo de aditivos o excipientes.
- 25 Engrasantes apropiados son p. ej., éster decílico de ácido oleico, aceite de ricino hidratado, aceite mineral ligero, aceite mineral, polietilenglicol, dodecilsulfato sódico.
- 30 Solventes apropiados son aceite de germen de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, etiloleato, glicerol, miristato isopropílico, palmitato isopropílico, polietilenglicol o polipropilenglicol.
- 35 Viscosizantes son p. ej., alcohol cetílico, cera de éster cetílico, aceite de ricino hidratado, ceras microcristalinas, ceras de emulsificantes no iónicos, cera de abejas, parafina o alcohol estearílico.
- 40 Hidrotrópicos apropiados son alcoholes, tales como etanol, alcohol isopropílico o polioles, tales como glicerol.
- 45 Preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener, además, aditivos. Se seleccionan preferidamente de sustancias aromáticas y saborizantes, particularmente aceites esenciales, vitaminas y excipientes galénicos seleccionados de azúcares, sustitutos del azúcar, edulcorantes nutricionales, acidificantes, solubilizantes, tales como agua, glicol, glicerol, espesantes, edulcorantes, colorantes o conservantes o combinaciones de ellos, lo que depende también de la forma galénica.
- 50 Los aromatizantes y saborizantes apropiados comprenden sobre todo aceites esenciales que se pueden utilizar para este propósito. En general se trata de extractos volátiles de plantas o partes de plantas con el olor característico para ellos. Se pueden extraer de plantas o partes de plantas por destilación al vapor.
- 55 Ejemplos son: aceites esenciales, respectivamente aromatizantes de salvia, clavos, manzanilla, anís, anís estrellado, tomillo, árbol del té, menta, mentol, cineol, aceite de eucalipto, mango, higos, aceite de lavanda, flores de camomila, agujas de pino, ciprés, naranjas, palo de rosa, ciruela, grosella, cereza, hojas de abedul, canela, limones, toronja, mandarina, enebro, valeriana, bálsamo de limón, limoncillo, palmarosa, arándano palustre, granado, romero, jengibre, piña, guayaba, equinácea, extracto de hojas de hiedra, arándano, kaki, melones y similares o mezclas entre ellos, tales como mentol, aceite de menta y aceite de anís estrellado o mentol y aroma de cereza.
- 60 Estos aromatizantes o saborizantes pueden estar incluidos en un lecho de 0,0001 a 10 % en peso (particularmente en una composición), de preferencia entre 0,001 y 6 % en peso, más preferido entre 0,001 y 4 % en peso, particularmente preferido entre 0,01 y 1 % en peso, en relación a la preparación completa. En dependencia de la aplicación o del caso individual puede ser preferible de utilizar cantidades divergentes de ello.
- 65 Asunto de la invención es también la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la invención, opcionalmente en combinaciones de principios activos, como descrito anteriormente, para el uso en la producción de una preparación para administración oral, una preparación como liofilizado, una preparación líquida o una preparación tópica.
- Las preparaciones y composiciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden contener adicionalmente a la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación al menos otro principio activo.
- Este al menos otro principio activo se puede seleccionar del grupo que comprende principios activos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, inmunomoduladores, inmunosupresores, antibióticos, principios activos antiinfecciosos, principios activos antivirales, principios activos antimicóticos, analgésicos, anestésicos locales, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, relajantes musculares, tónicos y principios activos anabólicos. Una tal combinación de

principios activos se puede utilizar para propósitos profilácticos y/o terapéuticos en una persona en la cual una tal administración parece sensata.

5 Ejemplos apropiados para principios activos antiinflamatorios esteroidales comprenden corticosteroides, glucocorticoides, cortisona, cortisona acetato, hidrocortisona, hidrocortisona acetato, dexametasona, betametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deltasona, triamcinolona, tixocortol pivalato, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluciconida, fluocinolona, halciconida, fluocortolona, hidrocortisona 17-valerato, halometasona, alclometasona dipropionato, betametasona valerato, betametasona dipropionato, prednicarbato, clobetasona 18-butilato, clobetasol 17-propionato, fluocortolona caproato, fluocortolona pivalato, fluprednidoacetato, hidrocortisona 17-butilato, hidrocortisona 17-aceponato, hidrocortisona 17-buteprato, ciclesonida, flunisolida, fluticasona furoato, fluticasona propionato, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato.

15 Ejemplos apropiados para antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comprenden ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y salicilatos, paracetamol (acetaminofén), salsalato, diflunisal, ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, fenilbutazona, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, nimesulida, clonixina, licofelona, H-harpagida, flunixin, ácido tiaprofenico.

20 Ejemplos apropiados para inmunomoduladores (IMID) comprenden talidomida, lenalidomida, pomalidomida y apemilast.

25 Ejemplos apropiados para principios activos antivirales comprenden ancriviroc, aplaviroc, cenicriviroc, enfuvirtida, maraviroc, vicriviroc, amantadina, rimantadina, pleconaril, idoxuridina, aciclovir, brivudina, famciclovir, penciclovir, sorivudina, valaciclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, sofosbuvir, foscarnet, ribavirina, taribavirina, filibuvir, nesbuvir, tegobuvir, fosdevirina, faviparavir, merimepodib, asunaprevir, balapiravir, boceprevir, ciluprevir, danoprevir, daclatasvir, narlaprevir, telaprevir, simeprevir, vaniprevir, rupintrivir, fomivirseno, amenamevir, alisporivir, bevirimato, letermovir, laninamivir, oseltamivir, peramivir, zanamivir.

30 Ejemplos apropiados para principios activos inmunoestimulantes comprenden interferones (interferón alfa, beta, gamma, tau), interleucinas, G-CSF, FCDP, EGF, IGF, THF, levamisol, dimepranol, inosina.

35 Ejemplos apropiados para principios activos inmunosupresores comprenden el grupo de los glucocorticoides como descrito antes; citostáticos como agentes alquilantes (tales como ciclofosfamida), antimetabolitos, tales como metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, fluorouracilo, leflunomida, inhibidores de la síntesis de proteínas y ciertos antibióticos, tales como dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina, agentes de intercalado como mitoxantrona; anticuerpos, tales como muromonab-CD3, rituximab, ustekinumab, alemtuzumab, natalizumab, basiliximab y daclizumab; agentes que actúan sobre inmunofilinas, tales como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus; y  
40 agentes inmunosupresores no clasificados, tales como interferón beta, interferón-gamma, opiáceos, proteínas vinculantes de TNF, tales como infliximab, etanercept, adalimumab; o curcumina, catequinas, ácido micofenólico, fingolimod, miriocina y dimetilfumarato.

45 Ejemplos apropiados para antibióticos comprenden imipenem, meropenem, ertapenem, cefalosporinas, aztreonam, penicilinas como penicilina G y penicilina V, piperacilina, mezlocilina, ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, meticilina, oxacilina, ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, sultamicilina, fosfomicina, teicoplanina, vancomicina, bacitracina, colistin, gramicidina, polimixina B, tirotricina, teixobactina, fosmidomicina, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, cloranfenicol, ácido fusídico, cetroamicina, narbomicina, telitromicina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, dalfopristina, quinupristina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, linezolid, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina, tigeciclina, norfloxacin, enoxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, metronidazol, tinidazol, aminocumarina, sulfadiacina, sulfadoxina, sulfametoxazol, sulfasalazina, pirimetamina, trimetoprim y rifampicina.

55 Agentes antiinfecciosos es un término genérico para compuestos que se utilizan para el tratamiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicos, protozoarios o de gusanos intestinales y comprende antibióticos, agentes antivirales, antimicóticos, agentes antiprotozoarios y antihelmínticos.

60 Ejemplos apropiados para relajantes musculares comprenden tercuronio, 1-etilcarbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)pirrolidona, metaxalona, metocarbamol, meprobamato, baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, diazepam, orfenadrina, quinina, rocuronio, succinilcolina, decametonio, pancuronio, veruronio, rapacuronio, dacruronio, duador, malouetina, dipirandio, pipercuronio, candocuronio, HS-342, atracurio, mivacurio, doxacurio, d-tubocurarina, dimetil-tubocurarina, galamina, alcuronio, anatruxonio, diadonio, fazadinio, tropeinio, cisatrucurio.

65 Ejemplos apropiados para antifúngicos comprenden abafungina, anfotericina B, candidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, ketoconazol,

luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoxiconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravuconazol, terconazol, voriconazol, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilénico, cristal violeta, bálsamo del Perú.

5 Ejemplos apropiados para agentes antiprotozoarios comprenden metronidazol, tinidazol, ornidazol, atovaquona, clioquinol, clorquinaldol, emetina, pentamidina isetionato, eflornitina, nitrofuril, halofuginona, miltefosina, cloroquina, hidroxiclороquina, mepacrina, primaquina, amodiaquina, pamaquina, piperaquina, proguanil, embonato ciclohunaílico, quinina, mefloquina, pirimetamina, arteméter, artemisinina, artesunato, dihidroartemisinina, halofantrina, lumefantrina, sulfadoxina.

15 Ejemplos apropiados para agentes antihelmínticos comprenden mebendazol, praziquantel, albendazol, dietilcarbamazina, flubendazol, ivermectina, levamisol, metrifonato, niclosamida, oxiclozanida, oxamniquina, oxantel, piperazina, pirantel, pamoato de pirantel, monopantel, derquantel, sulfato de quinina de Pelletier, pirvinio, tiabendazol, fenbendazol, triclabendazol, abamectina, suramina, emodepsida, pirvinio embonato, aminoacetónitrilo.

20 Ejemplos apropiados para anestésicos locales comprenden lidocaína, lignocaína, mentol, articaína, bupivacaína, ropivacaína, benzocaína, clorprocaína, cocaína, ciclometacaína, dimetocaína, larocaína, piperocaína, propoxicaína, procaína, novocaína, proparacaína, tetracaína, ametocaína, cinchocaína, dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, meplavacaína, prilocaína, trimecaína, saxitoxina, neosaxitoxina, tetrodotoxina, eugenol.

25 Ejemplos apropiados para analgésicos comprenden los AINE arriba listados; analgésicos opiáceos como morfina, fentanilo, metadona, oxycodona, carfentanilo, dihidroetorfina, ohmefentanilo, etorfina, sufentanilo, remifentanilo, alfentanilo, buprenorfina, hidromorfona, levometadona, hidrocodona, piritramida, nalbufina, tapentadol, pentazocina, dihidrocodeína, codeína, petidina, tramadol, tilidina, meptazinol, naloxona, naltrexona, diprenorfina, loperamida, apomorfina; epibatidina; escopolamina; ziconotida; cannabinoides como tetrahidrocannabinol, cannabidiol, marinol; flupirtina; ketamina y los anestésicos locales antes listados.

30 Ejemplos apropiados para anticoagulantes comprenden las heparinas, cumarinas como fenprocumón (Marcumar) y warfarina, apixabán, rivaroxabán, edoxabán, dabigatrán, ximelagatrán, hirudina, lepirudina, bivalirudina, citrato, EDTA, fondaparinux, argatrobán, otamixabán.

35 Ejemplos apropiados para antiagregantes plaquetarios comprenden abciximab, ácido acetilsalicílico, dipiridamol, clopidogrel, eptifibatida, ilomedina, prostaciclina, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, tirofiban.

Tónicos es un término general para principios activos que fortalecen el cuerpo, aumentan su tono o restablecen sus funciones fisiológicas. Pueden ser de origen vegetal o animal.

40 Agentes anabólicos pueden fomentar el metabolismo anabólico y un fortalecimiento del andamio celular de colágeno. Sin embargo, un amplio abuso de estas sustancias como agentes de dopaje en el deporte y en el fisiculturismo está conocido. Por ende la combinación con la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento divulgado se recomienda solamente en qué medida esto esté cubierto por las respectivas leyes nacionales.

45 La presente aplicación se refiere también a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso profiláctico o terapéutico en la medicina.

50 Un experto en la materia será familiar con las terapias estándar de los principios activos antes mencionados. Se prefiere que las respectivas formas galénicas y dosificaciones de las combinaciones de principios activos antes mencionados se orienten en las terapias estándar ya establecidas para el agente combinatorio y/o para el luminolato de sodio.

55 En modos de ejecución particularmente preferidos se administra dicha composición farmacéutica para para el uso profiláctico o terapéutico de manera tópica. En modos de ejecución particularmente preferidos dicha composición farmacéutica es para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad dermatológica o respiratoria inflamatoria o autoinmune.

60 La mayoría de las enfermedades dermatológicas tienen un trasfondo inflamatorio o por lo menos muestran un componente inflamatorio entre otros síntomas. Una compilación comprehensiva de enfermedades dermatológicas se presta en la CIE-10 Capítulo XII. Ahí las enfermedades dermatológicas se clasifican en los grupos siguientes: infecciones de la piel; trastornos bullosos, dermatitis y eccema; trastornos papuloescamosos; urticaria y eritema; trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos relacionados con la radiación; trastornos de las faneras; otros trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos.

65 Un subgrupo de enfermedades dermatológicas inflamatorias de mayor interese son las enfermedades dermatológicas autoinmunes. Ejemplos para tales enfermedades dermatológicas autoinmunes o para enfermedades con un

componente autoinmune que muestran síntomas dermatológicos son, sin estar limitado, dermatomiositis, enfermedad de Behçet, uveítis secundaria a la enfermedad de Behçet, púrpura trombocitopénica idiopática, psoriasis, artritis psoriásica, vitiligo, uveítis anterior, queratitis ulcerativa periférica, penfigoide bulloso, urticaria crónica, enfermedad de Dühring (dermatitis herpetiforme), epidermolísis bullosa adquirida, alopecia areata, liquen escleroso, liquen plano, dermatosis ampollar IgA lineal, pénfigo foliáceo, pénfigo seborreico, pénfigo vulgar, síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis), esclerodermia, púrpura de Schönlein-Henoch, dermatitis autoinmune por progesterona, enfermedad de Chagas, acné inversa, síndrome de Sharp, fenómeno de Raynaud, pénfigo, penfigoide, uveítis endógena, síndrome de Blau, síndrome crónico infantil neurológico cutáneo articular, urticaria familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper-IgD, síndrome de Majeed, síndrome de Muckle-Wells, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y dermatitis atópica.

Formas galénicas preferidas de acuerdo con la invención son formas retard, p. ej., formulaciones con una liberación retardada del al menos un principio activo. Se conocen también como liberación sostenida (SR), liberación extendida (ER, XR) o formas de liberación controlada/continua (CR). Formas galénicas y vehículos apropiados están conocidos a un experto en la materia (Kleinsorge (1995) Retardformulierungen in der medikamentösen Therapie. Leipzig, Barth 8th ed.). Muy comúnmente el principio activo está integrado en una matriz de sustancias insolubles como acrílicos o quitina. Por lo tanto, el principio activo tiene que encontrar su salida a través de orificios en la matriz. En una formas galénicas hay un agujero taladrado por láser en un lado y opuesto a él hay una membrana porosa. El fluido gástrico ataca esta membrana porosa, entra y presiona el principio activo a través del agujero taladrado en el lado opuesto. En otras formas galénicas el principio activo se disuelve dentro de la matriz que entonces se hincha y forma un gel. Entonces el principio activo está liberado a través de los poros del gel. Otros ejemplos incluyen tabletas específicamente cubiertas resistentes al fluido gástrico, cápsulas retard que contienen gránulos retard del principio activo que van a ser liberados después de la disolución de la envoltura de la cápsula, sistemas de unidad múltiple de granulada (MUPS), sistemas osmóticos orales, productos resonato, coacervación y microencapsulación.

Con el uso de una tal formulación retard se puede controlar el sitio de liberación de un medicamento y su farmacocinética. Por ejemplo, muchas veces es deseable que la forma galénica de un principio activo no se disuelve antes de llegar hasta cierto punto en los intestinos. Ya que el pH cambia a lo largo del camino en los intestinos el proceso de disolución se puede diseñar en dependencia del pH. En aplicaciones terapéuticas en las cuales se debe facilitar la absorción por la mucosa intestinal para aumentar su biodisponibilidad puede ser preferible de no utilizar una sal del principio activo sino su forma neutra.

Por lo tanto, la presente aplicación divulga también una composición farmacéutica que contiene una forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación en donde la forma cristalina de luminol está formulada como medicamento retard.

Otro modo de ejecución más es la formulación de luminol como aerosol (pulverización de aerosol). Un aerosol está definido como coloide de partículas sólidas finas o gotitas líquidas en aire u otro gas. Estas partículas tienen comúnmente un diámetro de menos de 1  $\mu\text{m}$ . En la medicina se han vuelto siempre más popular para la administración inhalatoria de un principio activo en el tratamiento de una enfermedad respiratoria o de síntomas respiratorios de una enfermedad general. Partículas de un aerosol con un diámetro efectivo de menos de 10  $\mu\text{m}$  son aptas de entrar en los bronquios, mientras esas con un diámetro efectivo de menos de 2,5  $\mu\text{m}$  pueden llegar incluso tan profundo hasta la región de intercambio gaseoso en los pulmones. Por lo tanto, se puede diseñar el tamaño del diámetro de acuerdo con la enfermedad a tratar, ya que varios aerosoles pueden tener efectos adversos no deseados que incluso pueden ser dañinos. Los aerosoles se administran comúnmente al paciente por medio de un nebulizador, inhalador de dosis medida (MDI) o inhalador de polvo seco (DPI). Los nebulizadores usan oxígeno, aire comprimido o potencia ultrasónica para producir gotitas de aerosol desde una solución médica o una suspensión y las dirigen hasta una boquilla que el paciente utiliza para la inhalación. Un MDI proporciona una cantidad específica de un principio activo a los pulmones en forma de un impulso corto de un aerosol. Usan un propelente, tales como clorofluorocarbonos CFC-11, CFC-12 y CFC-14, o HFA (hidrofluoroalcanos). Se puede aumentar la penetración y la biodisponibilidad de estos principios activos transportados en un aerosol por la utilización de fosfolípidos. Reducen la tensión superficial en la superficie de contacto aire-agua dentro de los alvéolos y de este modo reducen la presión necesitada para expandir los pulmones. Un DPI proporciona el principio activo a los pulmones en forma de un polvo seco. Por lo tanto, son particularmente útiles para la administración de aerosoles sólidos de un principio activo, p. ej., si el principio activo es poco soluble en agua, o si hay problemas de estabilidad con una solución acuosa. Ahí el principio activo está encerrado en una cápsula que hay que introducir en el DPO, o una forma propietaria dentro del DPI. El paciente mete la boquilla en su boca y toma una inhalación brusca y profunda para 5 – 10 segundos.

Las enfermedades respiratorias con un componente inflamatorio o autoinmune que se pueden tratar con aerosoles incluyen fibrosis quística; asma; EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfisema; infecciones del tracto respiratorio superior, tales como un resfriado común, sinusitis, tonsilitis, otitis media, faringitis y laringitis; infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como neumonía y tuberculosis; enfermedades de la cavidad pleural, tales como mesotelioma pleural, infecciones pleurales, embolia pulmonar y tuberculosis; enfermedades vasculares pulmonares, tales como hipertensión arterial pulmonar como secuela de EPOC, edema pulmonar, granulomatosis con poliangeitis y síndrome de Goodpasture; enfermedades pulmonares restrictivas, tales como neumoconiosis, fibrosis por irradiación, restricciones de las vías aéreas inducidas por medicamentos, una secuela de artritis reumatoide, síndrome de dificultad

respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, tuberculosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, sarcoidosis, neumonía eosinofílica, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar y enfermedades pulmonares intersticiales. También los tumores pulmonares malignos incluyen un componente inflamatorio.

Ya que el principio activo está absorbido directamente por los alvéolos se prefiere muchas veces de utilizar una forma neutra en vez de una sal. Por lo tanto, la presente aplicación se refiere también a una composición farmacéutica que contiene una forma cristalina de luminol producida por el procedimiento de acuerdo con la divulgación en donde la forma cristalina de luminol está formulada como aerosol para administración inhalatoria.

Lo más preferido es la administración de acuerdo con la invención por medio de un DPI. También para fines forenses se puede salpicar luminol en el sitio de interés en forma de un aerosol.

### Ejemplos

Todos los químicos estándar fueron comprados de Sigma-Aldrich.

Ejemplo 1: Análisis DRX-P de luminol comercialmente disponible

1 g de luminol comercialmente disponible (Merck) fue analizado por medio de DRX-P. Las mediciones se realizaron en geometría de reflexión usando un difractor STOE STADI P con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$  equipado con un detector de cinta de silicio de alta resolución (DECTRIS Mythen 1K). Las pruebas fueron preparadas en capilares de vidrio (diámetro 0,5 mm). Se determinaron los parámetros instrumentales para refinamiento Rietveld aplicando un estándar Si. ( $n = 3$ ).

Determinación de la estructura cristalina: TOPAS Academic (A. A. Coelho, TOPAS-Academic, versión 5.0, Coelho Software, Brisbane, Australia, 2007) fue utilizado para indexar, la determinación del grupo Laue, la resolución de estructura y refinamiento Rietveld.

La resolución de estructura se realizó por un algoritmo de recocido simulado en TOPAS Academic aplicando un modelo de cuerpo rígido de la molécula de luminol de la forma tautomérica del amido-hidroxiimina. La estructura molecular del cuerpo rígido se obtuvo por optimización de la geometría DFT con un módulo DMol3 aplicando la aproximación de gradiente generalizado (GGA) con el funcional Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) como implementado en el software de Materials Studio.

Para la resolución de estructura se optimizaron globalmente seis parámetros en el ciclo de recocido simulado: tres parámetros posicionales y tres angulares para el luminol.

Los refinamientos Rietveld de los resultantes modelos de estructura se realizaron al usar un método de parámetros fundamentales para describir los perfiles de pico. Un factor de temperatura isotrópica conjunto fue refinado para todos los heteroátomos. Factores de temperatura para los hidrógenos fueron fijados a  $U_{\text{iso}} = 1,27 \text{ \AA}^2$ .

Experimentos con luminol comprado de Applichem dieron cualitativamente los mismos resultados.

Ejemplo 2: Procedimiento de cristalización de luminol

Para obtener una pólvora pura de fase luminol (1 g, Merck) fue disuelto en 80 ml de una mezcla etanol-agua (3:1, v/v) a reflujo (80 °C). Después de la disolución completa se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiental dentro de un período de 2 h. La pólvora microcristalina fue recuperada al filtrar de aspiración y se dejó secar en atmósfera ambiental por 12 h.

La pólvora resultante fue analizada por medio de DRX-P, como descrito en Ej. 1. La determinación de la estructura cristalina y los refinamientos Rietveld se realizaron también como en Ej. 1. ( $n = 3$ ).

Ejemplo 3: Estabilidad térmica de la forma cristalina producida por el procedimiento de acuerdo con la invención

Termogravimetría simultánea (TG) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) demuestran la estabilidad térmica de la forma cristalina producida por el procedimiento de acuerdo con la invención hasta  $328 \pm 1 \text{ °C}$ . Además, no se observó una transformación de estado sólido hasta que empiece la degradación térmica del compuesto cristalino (Fig. 5).

Descripción breve de las figuras

Fig. 1: Diagramas de DRX-P de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona comercialmente disponible. Traza superior: 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona comprado de Merck. Traza inferior: 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona comprado de AppliChem.

Fig. 2: Traza superior: diagrama de DRX-P de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona producida por el procedimiento de acuerdo con la invención. Traza inferior: La diferencia ( $\Delta$ ) con los diagramas de DRX-P del Ej. 1. Están indicadas también las reflexiones 2-theta de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona producida por el procedimiento de acuerdo con la invención.

Fig. 3: A: Modelo de espacio lleno del empaquetamiento molecular de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona, calculado según los valores publicados por Paradies  
 B: Modelo de espacio lleno del empaquetamiento molecular de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona producida por el procedimiento de acuerdo con la invención  
 Trazas superiores: a lo largo del eje a; trazas medianas: a lo largo del eje b; trazas inferiores: a lo largo del eje c, respectivamente.

Fig. 4: A: Modelo de apilamiento atómico trimérico del empaquetamiento molecular de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona, calculado según los valores publicados por Paradies  
 B: Modelo de apilamiento atómico trimérico del empaquetamiento molecular de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona, producida por el procedimiento de acuerdo con la invención

Fig. 5: Diagrama TG-DSC de la forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona, producida por el procedimiento de acuerdo con la invención. Traza superior: pérdida de masa determinada por TG. Traza inferior: flujo térmico determinado por DSC

Abreviaciones

25	AINE	antiinflamatorios no esteroideos
	BPF	buenas prácticas de fabricación
	CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10. <sup>a</sup> edición
	D (o: d)	distancia interplanar
	DFT	transformada discreta de Fourier
30	DPI	inhalador de polvo seco
	DRX-P	difracción de rayos X de polvo
	DSC	calorimetría de barrido diferencial
	ECL	quimioluminiscencia electrogenerada del luminol
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
35	EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	I/Io (rel)	intensidades relativas
	I/Io (%)	intensidades relativas en porcentajes
	IMiD	agentes inmunomoduladores
	mbar	milibar
40	MDI	inhalador de dosis medida
	min	minutos
	PEG	polietilenglicol
	SDS-PAGE	electroforesis en gel de poli(acrilamida con dodecilsulfato sódico
	TG	termogravimetría simultánea
45	Uiso	parámetros de desplazamiento atómico isotrópico
	v/v	concentración de volumen
	$\theta$	ángulo Bragg theta
	% por peso	porcentaje por peso

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para producir una forma cristalina de 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona que comprende las siguientes etapas:

- 5
- a) disolver 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona en una solución de etanol-agua a reflujo que tiene un intervalo de 5:1 a 1:1 (v/v) a entre 50 y 100 °C,
  - b) enfriar la solución hasta temperatura ambiente durante un período de 60 a 240 min,
  - c) separar el producto cristalino precipitado,
  - d) secar el producto cristalino a temperatura ambiente durante un período de 6 a 48 horas, y
  - e) opcionalmente, resuspender la forma cristalina obtenida de una a tres veces en etanol, agitar, relavar con etanol y secar de nuevo,
- 10
- estando la forma cristalina resultante está caracterizada por los siguientes valores cristalográficos determinados por medio de difracción de rayos X de polvo:

15

valores D: 11,4; 11,2; 6,9; 6,8; 6,4; 5,6; 3,6; 3,5; 3,5; 3,3; 3,2 y  
valores 2-theta: 7,8; 7,9; 12,8; 13,0; 13,9; 15,7; 24,9; 25,7; 25,7; 27,2; 27,5.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina resultante tiene un contenido de agua de cristalización del  $\leq 0,4$  %.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho etanol tiene un grado de pureza del  $\geq 98$  %.

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas:

- 25
- a) disolver 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona en una solución de etanol-agua a reflujo (3:1, v/v) a 80 °C,
  - b) enfriar la solución hasta temperatura ambiente durante un período de 120 min,
  - c) separar el producto cristalino precipitado, y
  - d) secar el producto cristalino a temperatura ambiente durante 12 horas.
- 30

Fig. 1

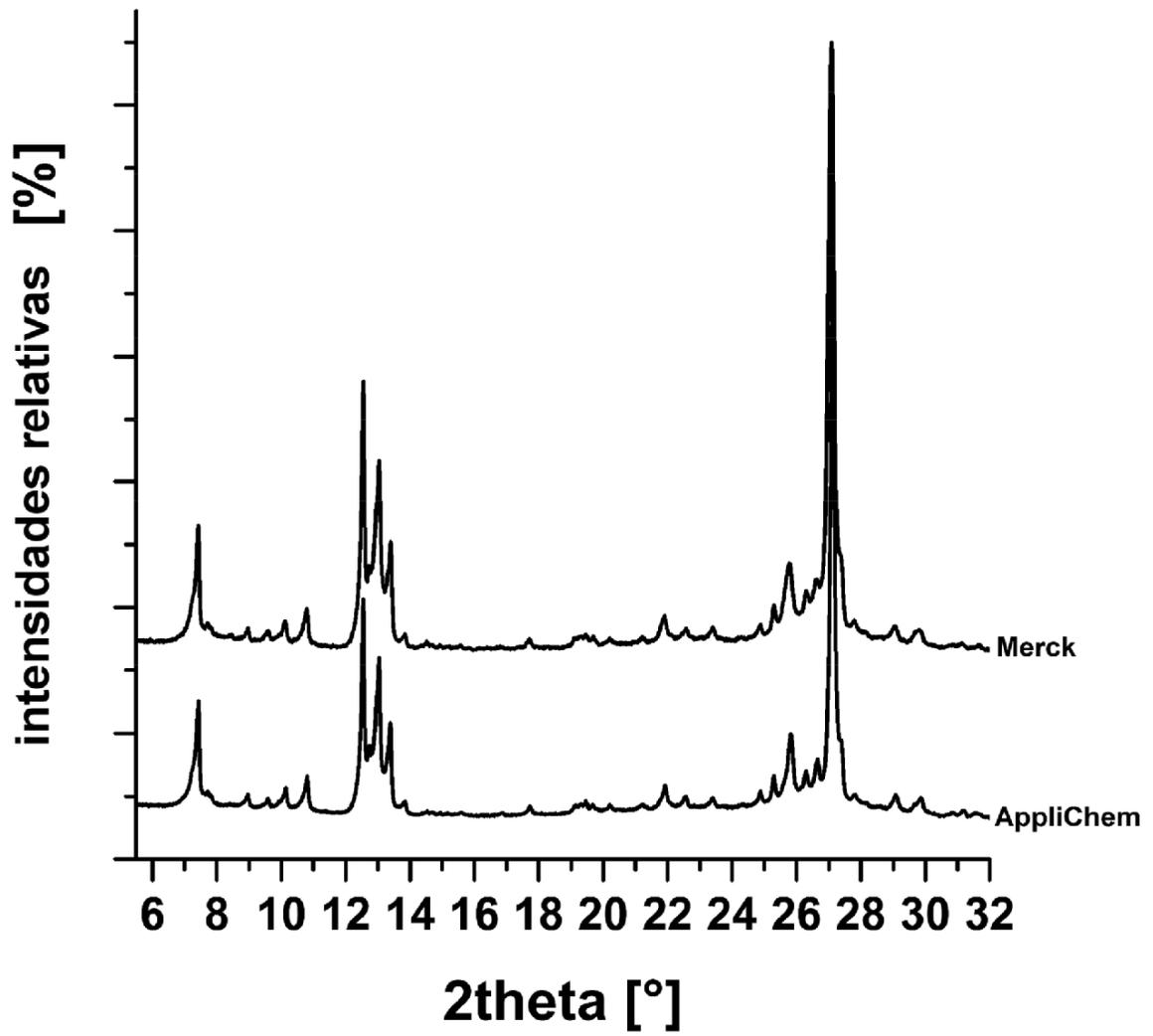


Fig. 2

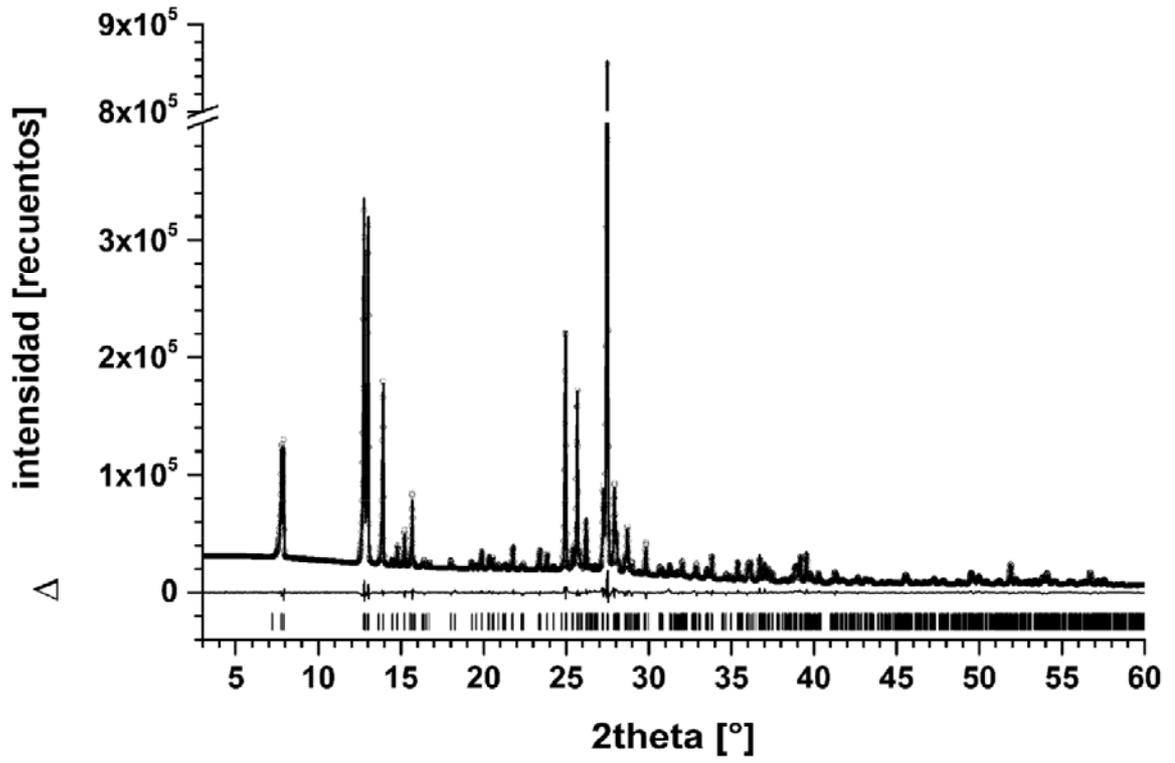
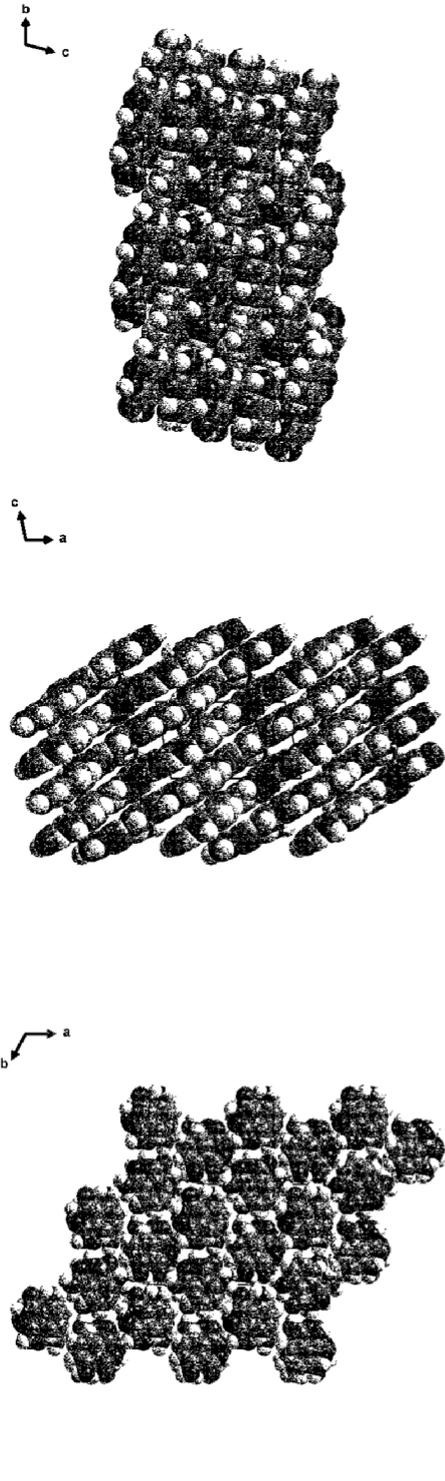


Fig. 3

**A**



**B**

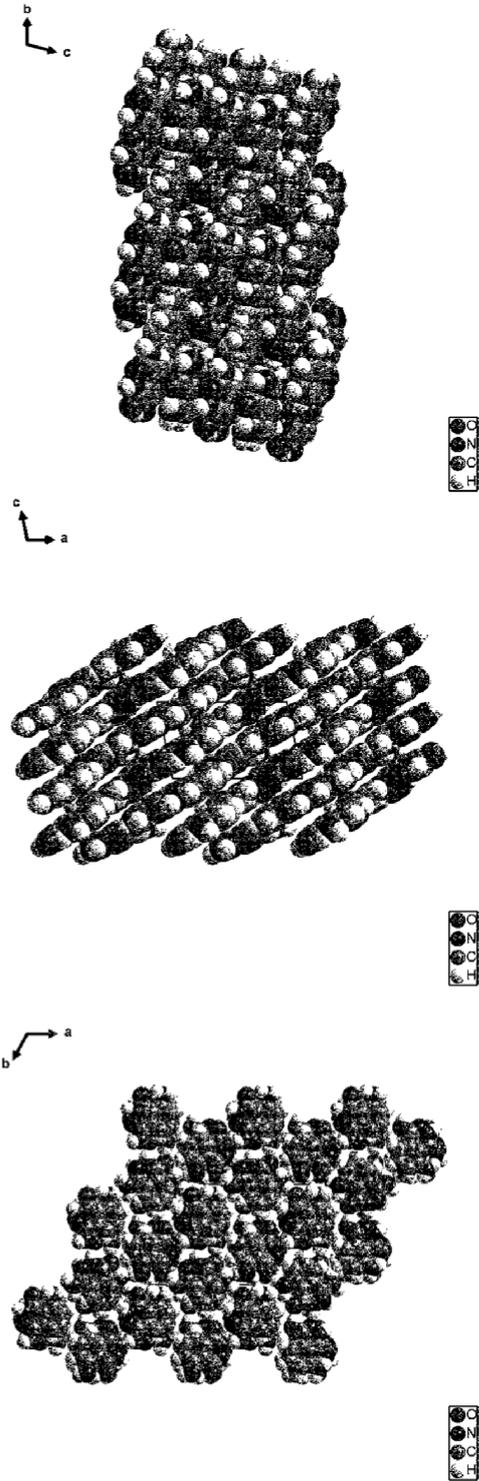
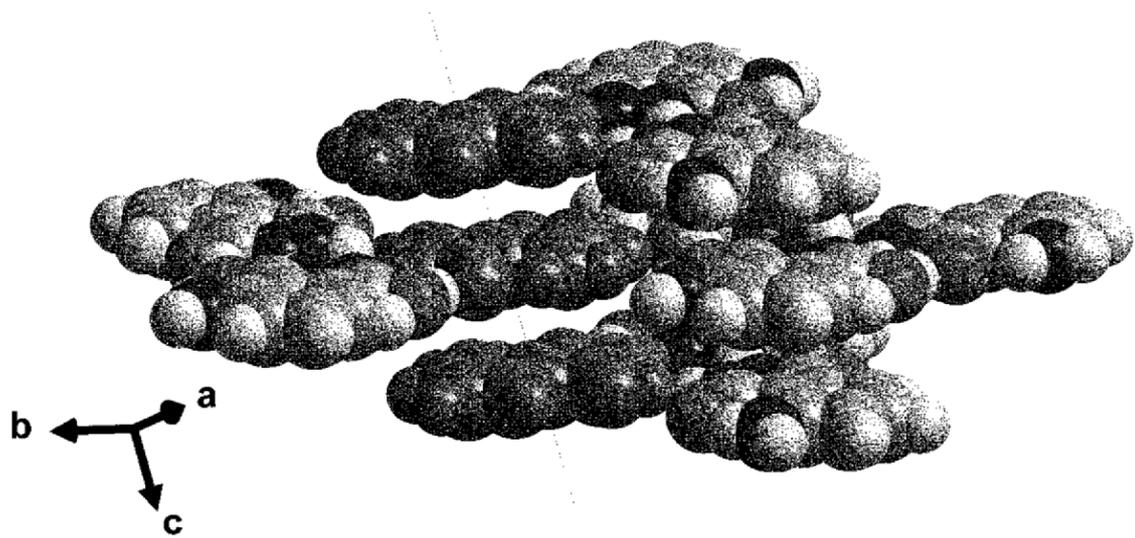


Fig. 4

**A**



**B**

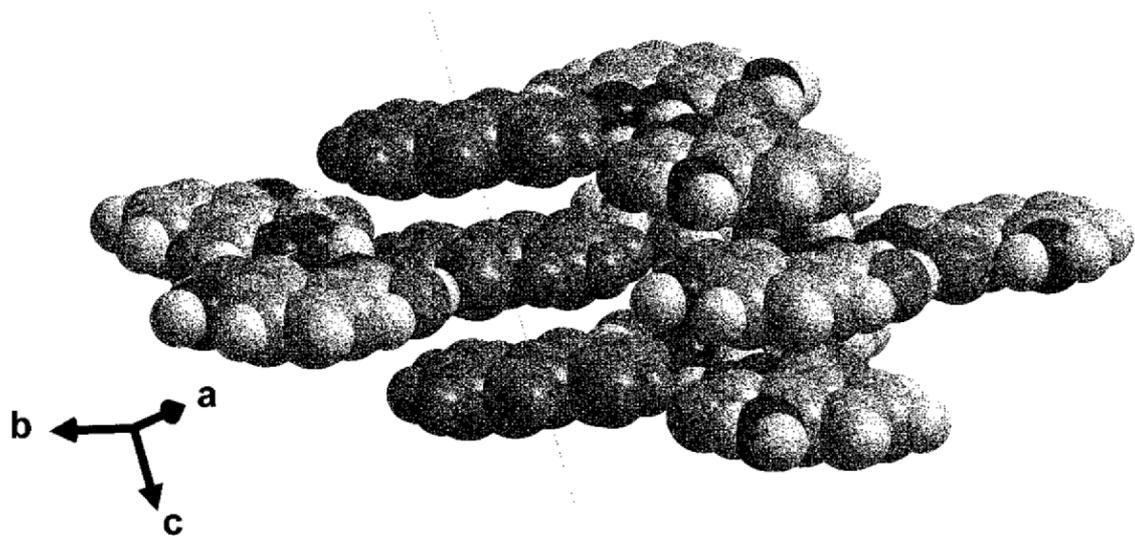


Fig. 5

