

FORMA CRISTALINA DE UN INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASA 4 (PDE4)

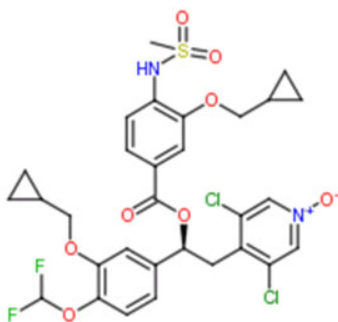
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la Forma
 5 cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), al proceso para
 su aislamiento y a las composiciones farmacéuticas de la
 misma. La presente invención también se refiere a la Forma
 cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) para el uso como
 medicamento y para la fabricación de un medicamento para la
 10 prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria
 inflamatoria o respiratoria obstructiva.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto de la fórmula (I)

15



(I)

20

también llamado tanimilast o CHF6001 o CHF-6001,
 con INN (1-óxido de 3,5-dicloro-4-[(2S)-2-[3-
 (ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-{[3-
 (ciclopropilmetoxi)-4-(metanosulfonamido)benzoil]oxi}etil]
 piridina), es un inhibidor sumamente potente y selectivo de
 25 PDE4 con una consistente actividad anti-inflamatoria,

actualmente bajo desarrollo clínico.

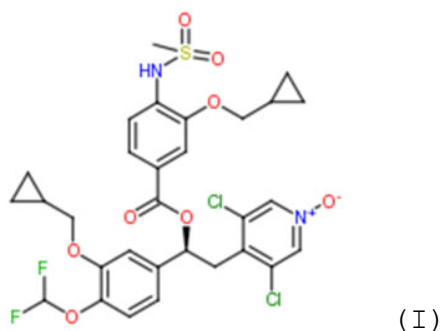
El compuesto de la fórmula (I) ha sido dada a conocer en documentos de la técnica anterior a nombre de Chiesi: documento WO 2009/018909 dirigido a su fórmula
5 general, métodos de preparación, composiciones y uso terapéutico; documento WO 2010/089107 dirigido específicamente a derivados de sulfonamido como (-) enantiómeros, que incluyen el compuesto de la fórmula (I), métodos de preparación, composiciones y uso terapéutico;
10 documento WO 2012/016889 dirigido a formulaciones de polvo seco que comprenden el compuesto de la fórmula (I); documento WO 2015/059050 dirigido a una forma cristalina, llamada la Forma A, del compuesto de la fórmula (I) caracterizado por picos específicos de XRPD y el proceso
15 para obtenerla.

A pesar de la técnica anterior citada con anterioridad, existe la necesidad de desarrollar una forma del compuesto de la fórmula (I) con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas.

20 En este sentido, los inventores han descubierto sorprendentemente que la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con la presente invención, tiene propiedades ventajosas seleccionadas de solubilidad, velocidad de disolución, bajo riesgo de acumulación en los
25 pulmones después de la administración repetida,

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina de un compuesto de la fórmula

5 (I)



designada como la Forma cristalina 2, caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD: 4.0, 7.9, 13.2 ± 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu Kα (λ= 1.5406 Å)].

En un segundo aspecto, la invención proporciona un
15 proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del
compuesto de la fórmula (I), caracterizada por al menos los
siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 13.2 ± 0.2 grados/2 theta
[radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], al disolver la forma
cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en acetona.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), obtenida (u obtenible) al disolver la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en acetona.

En otro aspecto, la invención proporciona la Forma
25 cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), para el uso

como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para el uso como un medicamento.

En un aspecto aún adicional, la invención proporciona el uso de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se definiera anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se definiera anteriormente y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para el uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se definiera anteriormente y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de

una enfermedad respiratoria inflamatorio u obstructiva.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva en un ser humano, el
5 método comprende administrar una cantidad efectiva de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se definiera anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad
10 respiratoria inflamatoria u obstructiva en un ser humano, el método comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se definiera anteriormente y uno o más portadores y/o excipientes
15 farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un dispositivo que comprende una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I).

20

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1: XRPD de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I)

Figura 2: XRPD de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I)

25

Figura 3: DSC de la Forma cristalina 2 del

compuesto de la fórmula (I)

Figura 4: DSC de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) (cuyo título es: "Análisis Térmico PerkinElmer")

5 **Figura 5:** TGA de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I)

Figura 6: TGA de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I)

Descripción Detallada de la Invención

10 **Definiciones**

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que aquellos entendidos comúnmente por la persona experta en el campo.

15 El término "compuesto de la invención" se refiere a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I).

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención incluya también estereoisómeros, tautómeros o sales
20 o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, se refiere a derivados de los compuestos de la fórmula (I) en donde el compuesto precursor se modifica de manera adecuada al convertir cualquiera de los
25 grupos ácidos o básicos libres, si están presentes, en la sal

de adición correspondiente con cualquier base o ácido previsto convencionalmente que es farmacéuticamente aceptable.

De esta manera, los ejemplos adecuados de las sales
5 pueden incluir sales de adición de ácido minerales u orgánicas de residuos básicos tales como grupos amino, así como también sales de adición básicas minerales u orgánicas de residuos ácidos tales como grupos carboxílicos.

Los cationes de bases inorgánicas los cuales se
10 pueden usar adecuadamente para preparar sales comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

Aquellos obtenidos al hacer reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido
15 inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

20 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sea orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato tendrá la capacidad de aislamiento, por
25 ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan

en la estructura reticular de cristal del sólido cristalino. El solvato puede comprender una cantidad ya sea estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente.

5 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la ordenación de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y los diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros.

El término "racemato" o "mezcla racémica" se
10 refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está carente de actividad óptica.

El término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en
15 equilibrio y son intercambiados fácilmente mediante la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

Se pretende que el término "composición", como en una composición farmacéutica, comprenda un producto que comprende el ingrediente activo y cualquier excipiente o
20 portador farmacéuticamente aceptable, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de
25 reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden cualquier tipo de composición hecha al mezclar el compuesto de la invención y excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 El término "alto nivel de pureza química" se refiere a una forma cristalina en donde la cantidad total de impurezas fácilmente detectables determinada por medio de métodos estándar de análisis, tal como la cromatografía de capa delgada (TLC, por sus siglas en inglés) o cromatografía
10 líquida de alto desempeño (HPLC, por sus siglas en inglés) es menor que 5%, ventajosamente menor que 2.5%, aún menor que 1.0, o más preferiblemente aún menor que 0.5% en p/p.

El término "alto nivel de cristalinidad" se refiere a una forma cristalina en donde el porcentaje de
15 cristalinidad es igual a o más alto que 90%, preferiblemente más alto que 95% en p/p determinado por medio de métodos estándar de análisis, tal como la difracción de rayos X en muestras de polvo o microcalorimetría.

Los términos "polimorfo", "forma polimórfica",
20 "cristal", "forma cristalina", "cristalino", "forma cristalina" y "forma" significan un compuesto que tiene una particular ordenación de empaquetamiento molecular en una estructura reticular de cristal. La difracción de rayos X en muestras de polvo (XRPD, por sus siglas en inglés), la
25 resonancia magnética nuclear de protones (RMN), la

calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y el análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) son técnicas que se pueden usar para identificar y caracterizar propiedades de formas polimórficas, tal como la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento.

El término "XRPD" significa difracción de rayos X en muestras de polvo. La XRPD es una técnica para proporcionar una caracterización analítica de una muestra. Las formas polimórficas se caracterizan por tener diferentes patrones de XRPD.

El término "RMN" significa resonancia magnética nuclear de protones. Los espectros de RMN proporcionan información estructural acerca de compuestos orgánicos con base en la absorción de energía por átomos de hidrógeno.

El término "DSC" significa calorimetría diferencial de barrido. La DSC es una técnica termoanalítica que mide la diferencia en la cantidad de calor requerido para incrementar la temperatura de un compuesto de prueba y una referencia como una función de la temperatura. El resultado es un termograma diferencial y se puede usar por ejemplo para estimar las temperaturas de fusión del compuesto de prueba. Se usa para caracterizar formas polimórficas de sales.

El término "TGA" significa análisis termogravimétrico. El TGA es una técnica donde la masa de una

sustancia se supervisa como una función de la temperatura conforme una muestra se sujeta a un programa de temperatura controlada en una atmósfera controlada. Se usa para caracterizar formas polimórficas de sales.

5 El término "temperatura ambiente", abreviado como RT, significa una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C, con un promedio de aproximadamente 23°C.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de
10 enfermedad incluye: (i) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o (ii) aliviar el estado de enfermedad, es decir causar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

15 El término "prevenir" o "prevención" de un estado de enfermedad incluye causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o exhibe síntomas del estado de
20 enfermedad. Por ejemplo, tratar o prevenir una enfermedad o trastorno respiratorio incluye tratar o prevenir los síntomas del trastorno tales como tos y/o necesidad de toser asociados con una enfermedad respiratoria.

La presente invención se refiere a la forma
25 cristalina del compuesto de la fórmula (I), designada como la

Forma cristalina 2.

Sorprendentemente, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con la invención, muestra una solubilidad incrementada en el Fluido Pulmonar Simulado (SLF, por sus siglas en inglés) con respecto a la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I), como se sabe en el campo. Como se puede apreciar en la Tabla 2 del Ejemplo 4 en la presente parte experimental, después de 0.5, 1 y 3 horas, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) muestra una solubilidad más alta en SLF de por lo menos aproximadamente 4.5 veces más que la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I). Se sabe que el uso del SLF, que imita el fluido fisiológicamente pulmonar, es un parámetro útil para proporcionar un buen entendimiento del mecanismo de disolución y posible comportamiento *in vivo* de un producto, lo que mejora la capacidad predictiva de la prueba de disolución en términos de biodisponibilidad y efectividad terapéutica.

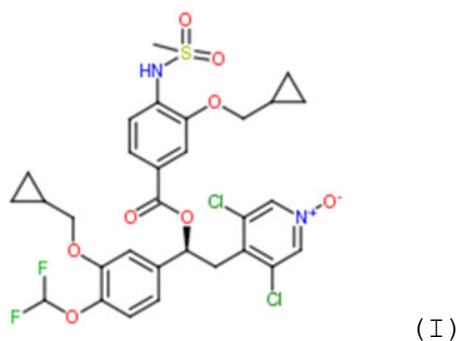
De manera más ventajosa, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, muestra inesperadamente un bajo riesgo de acumulación pulmonar después de la administración repetida. Como se puede apreciar en la Tabla 3 del Ejemplo 5 en la presente parte experimental, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención muestra un valor $t_{1/2}$

pulmonar de 7.7 horas, lo que indica un bajo riesgo de acumulación en los pulmones después de la administración repetida.

Aún más ventajosamente, los valores $t_{1/2}$ pulmonar y MRT_{último} pulmonar, reportados en la Tabla 3 del Ejemplo 5 en la presente parte experimental, son predictivos del potencial para la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) de tener una buena biodisponibilidad *in vivo*.

Adicionalmente, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) de la invención también puede ser útil en el tratamiento de una enfermedad en donde está implicada la actividad de receptores de PDE4 y se desea la inhibición de la actividad de receptores de PDE4, o incluso un estado de enfermedad el cual es mediado por la actividad de PDE4.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I)



designada como la forma cristalina 2, caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD: 4.0, 7.9, 13.2 ± 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ , = 1.5406 Å)].

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) designada como la Forma cristalina 2, en donde la forma cristalina está caracterizada por los siguientes picos de XRPD: 4.0, 7.9, 13.2 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)].

En una modalidad preferida adicional, la presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de la fórmula (I) designada como la Forma cristalina 2, en donde la forma cristalina está caracterizada por los siguientes picos de XRPD: 4.0, 7.9, 8.6, 13.2, 15.0 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)].

En una modalidad más preferida, la presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de la fórmula (I) designada como la Forma cristalina 2, en donde la forma cristalina está caracterizada por los siguientes picos de XRPD: 4.0, 7.9, 8.6, 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8, 20.9, 23.6 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)].

En otra modalidad, la presente invención también se refiere a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por un intervalo de fusión de DSC de 120°-135°C (velocidad de calentamiento 10°C/minuto, flujo de N₂ de 50 ml/minuto).

En una modalidad, la presente invención también se

refiere a un proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 13.2 ± 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], que
5 comprende el paso que consiste en disolver la forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en acetona.

De esta manera, la invención también se refiere a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), obtenida de esta manera, de acuerdo con las modalidades
10 descritas posteriormente en este documento.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 13.2 ± 0.2 grados/2 theta
15 [radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], que comprende los pasos que consisten en disolver la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en acetona, agitar y aislar el sólido cristalino formado de esta manera.

En otra modalidad preferida, la presente invención
20 se refiere a un proceso como se definiera anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 13.2 ± 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], en donde la agitación se lleva a cabo a
25 una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a un proceso como se definiera anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 13.2 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], en donde el sólido cristalino se aísla por medio de la microfiltración.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a un proceso como se definiera anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por al menos los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 13.2 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], en donde la agitación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C y el sólido cristalino se aísla por medio de la microfiltración.

En una modalidad adicional, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 13.2, 15.0 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], que comprende el paso que consiste en disolver la forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en acetona.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del

compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los siguientes
picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 13.2, 15.0 ± 0.2 grados/2 theta
[radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], que comprende los pasos
que consisten en disolver la Forma cristalina A del compuesto
5 de la fórmula (I) en acetona, agitar y aislar el sólido
cristalino formado de esta manera.

En otra modalidad preferida, la presente invención
se refiere a un proceso para la preparación de la Forma
cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada
10 por los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 13.2, $15.0 \pm$
 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], en
donde la agitación se lleva a cabo a una temperatura
comprendida entre 15°C y 30°C.

En una modalidad preferida adicional, la presente
15 invención se refiere a un proceso como se definiera
anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2
del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los
siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 13.2, 15.0 ± 0.2
grados/2 theta [radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)], en donde
20 el sólido cristalino se aísla por medio de la
microfiltración.

En una modalidad preferida adicional, la presente
invención se refiere a un proceso como se definiera
anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2
25 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los

siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 13.2, 15.0 $\pm$ 0.2
grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], en donde
la agitación se lleva a cabo a una temperatura comprendida
entre 15°C y 30°C, y el sólido cristalino se aísla por medio
5 de la microfiltración.

En una modalidad preferida adicional, la presente
invención también se refiere a un proceso para la preparación
de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I),
caracterizada por los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6,
10 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8, 20.9, 23.6 $\pm$ 0.2 grados/2 theta
[radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], que comprende el paso
que consiste en disolver la forma cristalina A del compuesto
de la fórmula (I) en acetona.

En otra modalidad, la presente invención se refiere
15 a un proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del
compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los siguientes
picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8,
20.9, 23.6 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ =
1.5406 Å)], que comprende los pasos que consiste en disolver
20 la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en
acetona, agitar y aislar el sólido cristalino formado de esta
manera.

En otra modalidad preferida, la presente invención
se refiere a un proceso como se definiera anteriormente para
25 la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la

fórmula (I), caracterizada por los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8, 20.9, 23.6 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], en donde la agitación se lleva a cabo a una temperatura comprendida
5 entre 15°C y 30°C.

En una modalidad preferida adicional, la presente invención se refiere a un proceso como se definiera anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los
10 siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8, 20.9, 23.6 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α (λ = 1.5406 Å)], y el sólido cristalino se aísla por medio de la microfiltración.

En una modalidad preferida aún adicional, la
15 presente invención se refiere a un proceso como se definiera anteriormente para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), caracterizada por los siguientes picos de XRPD 4.0, 7.9, 8.6, 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8, 20.9, 23.6 $\pm$ 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu
20 K α (λ = 1.5406 Å)], en donde la agitación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C, y el sólido cristalino se aísla por medio de la microfiltración.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la
25 inhalación que comprende la Forma cristalina 2 del

compuesto de la fórmula (I), en combinación con portadores y/o excipientes adecuados.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), para el uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona la Forma cristalina 2 como se definiera anteriormente, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva, en donde las enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas se seleccionan de: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), bronquiectasia, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés), enfisema pulmonar, enfisema inducido por el hábito de fumar y fibrosis quística.

La presente invención también se dirige a una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes adecuados se pueden seleccionar entre aquellos en la técnica y pueden incluir portadores, diluyentes, agentes humectantes, agentes emulsionantes,

sustancias aglutinantes, revestimientos, materiales de relleno, sustancias deslizantes, lubricantes, desintegrantes, conservadores, tensioactivos, sustancias amortiguadoras de pH y similares. Los ejemplos de excipientes y su uso se proporcionan en the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a ed. (2006), Ed. Rowe y colaboradores, Pharmaceutical Press.

El nivel de dosificación más adecuado se puede determinar por medio de cualquier método adecuado conocido. Sin embargo, se entenderá que la cantidad específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la actividad de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), la edad, peso corporal, dieta, salud general y sexo del paciente, tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción, el uso de cualquier otro fármaco y la gravedad de la enfermedad que es tratada.

En una modalidad, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) está preferiblemente en forma de micropartículas, aún más preferiblemente para la administración por medio de la inhalación. La micropartícula se puede preparar por medio de una variedad de técnicas que son conocidas en el campo, que incluyen el secado por atomización, secado por congelamiento y micronización.

En una modalidad, la composición de la invención se prepara en forma de una suspensión, que es adecuada para el

suministro por medio de un nebulizador o como un aerosol en un propulsante líquido, aún más preferiblemente para el uso en un inhalador presurizado de dosis medidas (pMDI, por sus siglas en inglés). Los propulsantes adecuados para el uso en un pMDI son conocidos para la persona experta, e incluyen HFA-227, preferiblemente HFA-134a y más preferiblemente HFA152a.

En una modalidad preferida, una composición de la invención está en forma de un polvo seco, más preferiblemente para el uso en un inhalador de polvo seco (DPI).

Las micropartículas para el suministro mediante la administración se pueden formular con excipientes que ayudan al suministro y la liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas se pueden formular con partículas portadoras grandes que ayudan al flujo del DPI en los pulmones. Las partículas portadoras adecuadas se conocen en el campo e incluyen por ejemplo partículas de lactosa.

Los agentes de la invención se pueden administrar en forma inhalada. La generación de aerosol se puede llevar a cabo por medio del uso de, por ejemplo, atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, preferiblemente por medio del uso de aerosoles medidos impulsados por propulsantes o la administración libre de propulsantes de la Forma cristalina 2 micronizada del

compuesto de la fórmula (I) desde, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de suministro de "polvo seco".

En una modalidad preferida, la invención se refiere a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) en
5 forma de cápsulas.

Como se describiera anteriormente, la presente invención se dirige a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) para el uso como un medicamento.

De acuerdo con una modalidad preferida, la presente
10 invención se refiere al uso de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad pulmonar inflamatoria u obstructiva, preferiblemente la enfermedad se selecciona de: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
15 (COPD), bronquiectasia, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, enfisema inducido por el hábito de fumar y fibrosis quística.

La presente invención también se dirige a una
20 composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para el uso como un medicamento.

En una modalidad preferida, la presente invención
25 se dirige a la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula

(I) para el uso para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva.

En otra modalidad preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende la
5 Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, para el uso para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva.

En una modalidad preferida adicional, la presente
10 invención proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva, el método comprende administrar una cantidad efectiva de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I).

En otra modalidad preferida, la presente invención
15 proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva, el método comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o
20 excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad preferida aún adicional, las enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas mencionadas anteriormente se seleccionan de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquiectasia,
25 bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar

idiopática, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, enfisema inducido por el hábito de fumar y fibrosis quística.

Cualquier ruta de administración adecuada se puede
5 emplear para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosificación efectiva de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I).

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I),
10 variará, naturalmente, con la naturaleza de la gravedad de la condición que es tratada y con su ruta de administración, y se determinará generalmente por medio de un ensayo clínico según se requiera en la el campo farmacéutico.

También variará de acuerdo con la edad, peso y
15 respuesta del paciente individual.

En el uso terapéutico, la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se puede administrar por medio de cualquier ruta conveniente, adecuada o efectiva.

Las rutas de administración adecuadas son
20 conocidas, e incluyen la ruta oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar (por medio de la inhalación).

La Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se puede dosificar como se describe dependiendo del
25 sistema inhalador usado. Además del compuesto activo, las

formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes, tales como, por ejemplo, propulsantes (por ejemplo Frigen^{MR} en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizadores, conservadores, 5 saborizantes, materiales de relleno (por ejemplo lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, en caso de que sea apropiado, compuestos activos adicionales.

La invención también se dirige a un dispositivo que comprende una composición farmacéutica que comprende la forma 10 cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) como se describiera anteriormente de acuerdo con la invención, en forma de un inhalador de polvo seco de dosis individuales o múltiples dosis, cápsulas o un inhalador de dosis medidas (pMDI).

15 Para los fines de inhalación, está disponible una gran cantidad de sistemas con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula óptimo, por medio del uso de una técnica de inhalación la cual es apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (separadores, 20 expansores) y recipientes en forma de pera (por ejemplo Nebulator^{MR}, Volumatic^{MR}) y dispositivos automáticos que emiten una atomización de inhalador (Autohaler^{MR}), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, está disponible una cantidad de soluciones técnicas (por 25 ejemplo, Diskhaler^{MR}, Rotadisk^{MR}, Turbohaler^{MR} o los inhaladores

por ejemplo como se describe en el documento EP-A-0505321).

En una modalidad más preferida, la invención proporciona un proceso para la preparación de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I), iniciando a partir de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) obtenida de acuerdo con la ruta sintética general descrita en el documento WO 2015/059050.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la descripción y de ninguna manera se debe interpretar que sean limitativos del alcance de la invención.

Parte Experimental

Instrumentos

Difracción de Rayos X en Muestras de Polvo (XRPD)

El estado cristalino de muestras de la Forma 2 del compuesto de la fórmula (I) se investigó por medio de la difracción de rayos X en muestras de polvo (Empyrean V2.0^{MR}, Panalytical) equipada con una fuente de radiación de Cu (Cu K α λ = 1.5406 Å). Las muestras se colocaron en portamuestras de fondo cero de Si que giraban con un tiempo de revolución de 4s. Las mediciones se realizaron en modo de reflexión, barrido 2 theta de 1.5 a 45°, tamaño de paso 0.02°, rendija Soller 0.02 rad, rendija de divergencia 1/8°, rendija antidispersión 1/4°. El análisis de XRPD de temperatura y humedad variables se llevó a cabo con una cámara Anton Paar CHC+^{MR} equipada con control de temperatura CCU100 y generador

de humedad MHG-32. Las mediciones se realizaron en modo de reflexión, barrido 2 theta de 1.5 a 45°, tamaño de paso 0.02°, rendija Soller 0.02 rad, rendija de divergencia 1/8°, rendija antidispersión 1/4°.

5 **Análisis Termogravimétrico (TGA)**

El análisis TGA se realizó por medio del uso de un analizador termogravimétrico de TA Instruments Discovery^{MR} equipado con un sistema de análisis informático (TRIOS). Cada muestra (5-10 mg) se colocó en una bandeja de muestras de
10 aluminio, insertada en el horno de TGA y se ponderó de manera precisa. El horno se equilibró primero a 25°C y luego se calentó bajo nitrógeno (caudal 30 mL/minuto) a una velocidad de 10°C/minuto, hasta una temperatura final de 230°C. Se usó níquel como el estándar de calibración.

15 **Calorimetría Diferencial de barrido (DSC)**

El análisis de DSC se realizó por medio del uso de un calorímetro diferencial de barrido de TA Instruments Discovery^{MR} equipado con un sistema de análisis informático (TRIOS).

20 Aproximadamente 1-5 mg de cada muestra se colocaron en una bandeja de DSC de Aluminio Perkin Elmer. La bandeja se cubrió con una tapa, sin ondularla. La celda de muestra se equilibró a 0°C y se calentó bajo una purga de nitrógeno (50 mL/minuto). A todas las muestras se les proporcionó
25 historiales térmicos similares por medio del calentamiento

lineal a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto. El metal indio se usó como el estándar de calibración. El análisis de DSC modulado (mDSC) se realizó por medio del uso del mismo DSC de TA Instruments Discovery^{MR}.
 5 Todas las muestras se analizaron durante un periodo de 60s y una amplitud de 1°C.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN 1H)

Los espectros de RMN 1H se realizaron en un
 10 espectrómetro Bruker AVANCE III HD 600^{MR} que operaba a 600 MHz (frecuencia de protones). El espectrómetro se equipó con una criosonda de resonancia triple inversa TCI de 5 mm H-C/N-D-0.5-Z ATMA. La sonda se equipa con un gradiente Z de eje individual protegido activamente y se deja desacoplar
 15 simultáneamente en múltiples núcleos X tales como 13C y 15N así como también la afinación y el emparejamiento automáticos.

Cromatografía líquida de ultra desempeño y espectrometría de masas (UPLC/MS)

20 Condiciones de LC

Instrumento de UPLC: Waters Acquity^{MR}

Columna: Acquity UPLC CSH^{MR} C18 1.7um 50x2.10

(Waters)

Temperatura de la Columna (°C): 55

25 Fases móviles: HCOONH₄ 0.025M pH3 (A); MeCN + 0.1%

de HCOOH (B)

Flujo (mL/minuto): 0.5 (división en MS 1:10)

Tiempo de Detención (minutos): 10

Gradiente:

5

Tiempo (min)	% de A	% de B
0.00	90.0	10.0
0.50	90.0	10.0
3.00	75.0	25.0
7.50	50.0	50.0
8.00	20.0	80.0
8.10	90.0	10.0
10.00	90.0	10.0

10

Volumen de Inyección (μL): 2

Solvente de la Muestra: Acetonitrilo/Agua 60/40

Condiciones de MS

15

Instrumento de MS: Waters XEVO-TQS

Modo de Adquisición: Supervisión de Reacción

Múltiple (MRM) de 2 pares de masa

Padre (m/z): 687.15; hija (m/z): 402.08, 456.12

Modo de ionización: ES+

20

Capilaridad (kV): 1.60

Cono (V): 20.0

Desplazamiento de Fuente (V): 60.0

Temperatura de la Fuente (°C): 150

Temperatura de desolvatación (°C): 250

25

Flujo de Gas del Cono (L/Hr): 250

Flujo de Gas de Desolvatación (L/Hr): 500

Tiempo total de corrida (min): 5

Sistemas de cristalización

Se usó Polar Bear Plus, Cambridge Reactor Design^{MR}
5 para la suspensión espesa a 50°C y experimentos de ciclado de
temperatura mientras que para la optimización de cristalización
se usó el Crystall16^{MR} (Technobis Crystallization systems).

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la Forma cristalina 2 del
10 compuesto de la fórmula (I)

La Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula
(I) se preparó iniciando a partir de la Forma cristalina A
del compuesto de la fórmula (I), preparada de acuerdo con el
procedimiento dado a conocer en el Ejemplo 10 del documento
15 WO 2015/059050 A1, de acuerdo con la siguiente preparación.

2 g de la Forma cristalina A del compuesto de la
fórmula (I) se disolvieron en 200 ml de acetona. La fase
orgánica resultante se agitó a TA durante 2 horas, se
microfiltró y se secó durante toda la noche en un frasquito
20 abierto a temperatura ambiente para proporcionar un sólido
blanco (99 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 2: Caracterización de la Forma cristalina 2
del compuesto de la fórmula (I)

El patrón de XRPD de la Forma cristalina 2 del
25 compuesto de la fórmula (I) obtenida de acuerdo con la

preparación del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1. Los siguientes picos de difracción característicos en ángulos de difracción 2-theta se identificaron para la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I): 4.0, 7.9, 8.6, 9.1, 12.2, 13.2, 15.0, 19.8, 20.9 y 23.6 ± 0.2 grados/2 theta [radiación de Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)].

Un perfil de DSC de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se muestra en la Figura 3. No se muestra un evento térmico hasta un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 123.84°C y una temperatura pico de aproximadamente 130.44°C , lo cual es debido a la fusión de la muestra.

La Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un intervalo de fusión de DSC de 120°C - 135°C (velocidad de calentamiento $10^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$, flujo de N_2 de $50 \text{ ml}/\text{minuto}$).

Un perfil de TGA de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se muestra en la Figura 5. Una pérdida insignificante de peso se observó hasta alrededor de 250°C . El perfil de TGA es indicativo de la naturaleza anhidra de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I).

RMN de protones (RMN 1H , δ ppm, DMSO- d_6) de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) muestra las siguientes señales: 0.38 (dq, 4H, CH_2), 0.58 (dq, 4H,

CH₂), 1.21 (m, 1H, CH), 1.30 (m, 1H, CH), 3.12 (s, 3H, CH₃),
 3.35 (m, 2H, CH₂), 3.61 (dd, 1H, CH), 3.94 (m, 4H, CH₂), 6.18
 (dd, 1H, CH), 7.07 (m, 1H, CH_{arom}), 7.20 (m, 2H, CH_{arom}), 7.41
 (d, 1H, CH_{arom}), 7.50 (d, 1H, CH_{arom}), 7.60 (dd, 1H, CH_{arom}),
 5 8.57 (s, 2H, CH_{arom}), 9.19 (s_{amplio}, 1H, NH).

Ejemplo 3: Caracterización de la forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I)

El patrón de XRPD de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con el Ejemplo 10 y la
 10 Figura 4 del documento WO 2015/059050 A1, se muestra en la Figura 2.

Un perfil de DSC de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) se muestra en la Figura 4, de acuerdo con el Ejemplo 10 y la Figura 6 del documento WO
 15 2015/059050 A1. La Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) está caracterizada por un intervalo de fusión de 144°-147°C, determinado por medio de DSC a una velocidad de barrido de 10°C/minuto.

Un perfil de TGA de la Forma cristalina A del
 20 compuesto de la fórmula (I) se muestra en la Figura 6.

La RMN de protones (RMN 1H, δ ppm, DMSO-d₆) de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) muestra las siguientes señales: 0.30 (dq, 4H, CH₂), 0.55 (dq, 4H, CH₂), 1.12 (m, 1H, CH), 1.31 (m, 1H, CH), 3.30 (s, 3H, CH₃),
 25 3.34 (m, 2H, CH₂), 3.59 (dd, 1H, CH), 3.90 (m, 4H, CH₂), 6.14

(dd, 1H, CH), 7.03 (m, 1H, CH_{arom}), 7.20 (m, 2H, CH_{arom}), 7.38 (d, 1H, CH_{arom}), 7.48 (d, 1H, CH_{arom}), 7.59 (dd, 1H, CH_{arom}), 8.56 (s, 2H, CH_{arom}), 9.18 (s_{amplio}, 1H, NH).

Ejemplo 4: Solubilidad de la Forma cristalina A y la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) en Fluido Pulmonar Simulado (SLF)

Preparación del Fluido Pulmonar Simulado

Se realizó un estudio de solubilidad en SLF para la caracterización de la Forma cristalina 2 y la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I). El uso de SLF, que imita el fluido fisiológicamente pulmonar, puede proporcionar un buen entendimiento del mecanismo de disolución y el posible comportamiento *in vivo* de un producto, lo que mejora la capacidad de predicción de la prueba de disolución en términos de biodisponibilidad y efectividad terapéutica.

El método experimental usado se basa en el método de matraz de agitación de saturación. Las muestras se prepararon mediante la adición, respectivamente, de un exceso de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) y un exceso de la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I), al medio de solubilidad SLF. El valor de concentración de solubilidad es la concentración de equilibrio termodinámico, determinada al someter a ensayo la concentración de soluto del filtrado de una solución saturada

mediante el uso de un método analítico por medio de UPLC-MS (cuantificación de MRM; calibración: de 0.01 a 10 µg/ml; cada lote había sido sometido a prueba por duplicado y las muestras habían sido filtradas y diluidas 1/10 en duplicado).

5 El SLF usado para las pruebas se preparó de manera análoga a la bibliografía (Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing, Dissolution Technologies, 2011, dx.doi.org/10.14227/DT180311P15, tabla 11, página 2215). Para imitar mejor el fluido pulmonar, se ha
10 agregado un tensioactivo, particularmente Tween 80^{MR} (0.02% v/v).

Tabla 1: Composición de SLF usada para la prueba de solubilidad de la Forma cristalina A y la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I)

15	Componente	Cantidad (g) en H₂O 1L
	MgCl ₂ . 6 H ₂ O	0.2033
	NaCl	6.019
	KCl	0.2982
	Na ₂ HPO ₄ . 7 H ₂ O	0.268
	Na ₂ SO ₄	0.071
	CaCl ₂ . 2 H ₂ O	0.3676
20	NaH ₃ C ₂ O ₂ . 3 H ₂ O	0.9526
	NaHCO ₃	2.6043
	Na ₃ H ₅ C ₆ O ₇ . 2 H ₂ O	0.097

El perfil de solubilidad de la Forma cristalina 2 y la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) se
25 determinó en SLF ajustado con ácido acético (1M) a pH 6.5,

con el propósito de simular una condición de inflamación en los pulmones. El experimento se condujo a 37°C.

Las siguientes condiciones experimentales se aplicaron para el estudio de perfil de disolución en SLF respectivamente para la Forma cristalina 2 y la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I). Aproximadamente 2.5 mg de la Forma cristalina 2 o la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) se dispersaron en 2.5 ml de SLF con un sistema de agitación. La concentración del material en solución se determinó después de 0.5, 1 y 3 horas. En cada intervalo de tiempo, la agitación del recipiente se detuvo y 180-250 µl de cada muestra se han recolectado y filtrado por medio de Filtros de Jeringa de Membrana RC 0.45 µm e inyectado en un aparato de UPLC.

Los resultados de las pruebas de solubilidad de la Forma cristalina A y la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se resumen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Solubilidad de la Forma cristalina A y la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I)

Tiempo (h)	Forma Cristalina A (µg/ml)	Forma Cristalina 2 (µg/ml)
0.5	0.16	0.74
1	0.18	0.89
3	0.20	0.88

La **Tabla 2** muestra claramente una solubilidad más alta, de por lo menos aproximadamente 4.5 veces más, de la

Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) con respecto a la Forma cristalina A del compuesto de la fórmula (I) en SLF en 0.5, 1 y 3 horas.

Ejemplo 5: Valor $t_{1/2}$ pulmonar y valor $MRT_{\text{último}}$ pulmonar de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I)

La Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) se administró intratraquealmente a ratas Sprague-Dawley mediante el uso del sistema PreciseInhale^{MR} en una dosis de 10 μg /dosis depositada en los pulmones. Los aerosoles de polvo se generaron mediante el uso de una presión generadora de 40 bares. Un número total de 24 ratas macho Sprague-Dawley se usó para la investigación de PK; 8 puntos de tiempo para cada estudio, $n=3$ ratas/punto de tiempo. Antes de la administración, las ratas se anestesiaron con sevoflurano y se intubaron endotraquealmente por medio del uso de catéteres de acero apropiados. La administración de aerosol se realizó al conectar el catéter al sistema PreciseInhale^{MR} establecido previamente para suministrar 10 μg dosis depositada en los pulmones a cada animal.

Tabla 3: Valor $t_{1/2}$ pulmonar y valor $MRT_{\text{último}}$ pulmonar de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I)

$t_{1/2}$ Pulmonar (h)	$MRT_{\text{último}}$ Pulmonar (h)
7.7	9.4

La **Tabla 3** muestra el valor $t_{1/2}$ pulmonar y $MRT_{\text{último}}$ pulmonar de la forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) después de la administración intratraqueal a ratas Sprague-Dawley en la dosis de 10 μg /pulmón (dosis depositada).

El valor $t_{1/2}$ pulmonar es la vida media terminal, calculada por la fórmula $\ln(2)/\lambda_z$, donde λ_z es la constante de velocidad de primer orden asociada con la porción terminal (lineal logarítmica) de la curva. Se estimó por medio de la regresión lineal del tiempo contra la concentración logarítmica; es decir el tiempo que toma para que la concentración del fármaco en los pulmones se reduzca por 50%.

El valor $MRT_{\text{último}}$ pulmonar es el tiempo de residencia medio desde el momento de la dosificación hasta el momento de la última concentración medible; es decir el tiempo promedio que una molécula permanece en los pulmones.

El valor $t_{1/2}$ pulmonar de la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) corresponde a una retención corta en los pulmones, lo que indica un bajo riesgo potencial de la acumulación en los pulmones después de la administración repetida.

Los valores $t_{1/2}$ pulmonar y $MRT_{\text{último}}$ pulmonar son indicativos del potencial para que la Forma cristalina 2 del compuesto de la fórmula (I) de tener una buena biodisponibilidad *in vivo*.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

5

10

15

20

25