



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 306**

51 Int. Cl.:
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06830792 .5**
96 Fecha de presentación : **22.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1971332**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Uso de sales de tiotropio en el tratamiento de asma persistente moderada.**

30 Prioridad: **04.01.2006 EP 06100055**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Engel, Michael y
Heinrichs, Stefan**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 306 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

Uso de sales de tiotropio en el tratamiento de asma persistente moderada

- 5 La presente invención se refiere al uso de sales de tiotropio para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de pacientes que padecen asma persistente moderada.

Antecedentes de la invención

- 10 El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo. Es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. El asma produce episodios recurrentes de sibilancia, opresión en el pecho, falta de aliento y tos. Los ataques de asma (o las reagudizaciones) son episódicos, pero la inflamación de las vías respiratorias está presente de forma crónica. Se sabe que el asma puede aparecer en diferentes niveles de gravedad. La gravedad del asma puede ser intermitente, o el asma puede ser persistentemente leve, moderada o grave. La gravedad varía entre los individuos, no necesariamente está relacionada con la frecuencia o persistencia de los síntomas y puede cambiar en un individuo a lo largo del tiempo. Las decisiones sobre el tratamiento se toman basándose en la gravedad y viceversa, el nivel de clasificación de gravedad se basa en la terapia de medicación.

- 20 De acuerdo con las directrices aceptadas a nivel mundial de la GINA (Iniciativa global para el asma), la gravedad del asma puede clasificarse en las denominadas etapas 1 a 4 de la GINA. La gravedad del asma determina el tratamiento necesario (véase: GINA - Pocket guide for asthma management and prevention as updated 2005). En muchos pacientes, la medicación debe tomarse todos los días para controlar los síntomas, para mejorar la función pulmonar y para prevenir ataques. Opcionalmente también se requieren medicaciones para aliviar síntomas agudos tales como sibilancias, opresión en el pecho y tos.

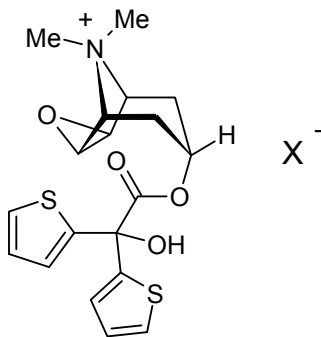
- 25 El asma de etapa 1 de la GINA también se denomina asma intermitente. Los síntomas normalmente aparecen menos de una vez por semana. El asma de etapa 1 de la GINA normalmente no requiere medicación diaria. En el asma leve persistente (etapa 2 de la GINA), la medicación recomendada es el tratamiento con corticosteroides inhalados en bajas dosis. Para el asma persistente moderada (etapa 3 de la GINA), se recomienda la administración de corticosteroides en dosis baja a media en combinación con beta-2-agonistas inhalados de acción prolongada. Por último, el asma persistente grave (etapa 4 de la GINA) se trata normalmente con corticosteroides inhalados en dosis alta en combinación con beta-2-agonistas inhalados de acción prolongada más uno o más de las siguientes sustancias, si es necesario: teofilina de liberación lenta, modificador de leucotrieno, beta-2-agonista oral de acción prolongada y corticosteroides orales.

- 35 El objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento alternativo para pacientes que padecen asma persistente moderada (etapa 3 de GINA). Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de estos pacientes.

40 Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de sales de tiotropio **1** para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de pacientes que padecen asma persistente moderada en la etapa 3 de la GINA.

- 45 El compuesto bromuro de tiotropio es conocido por la solicitud de patente europea EP 418716 A1 y tiene la estructura química:



1

en la que X⁻ indica bromuro. Dentro del alcance de la presente invención, debe considerarse que el término tiotropio es una referencia al catión libre **1'**.

- 50 Por sales de tiotropio **1** que pueden usarse dentro del alcance de la presente invención, se entienden los compuestos que contienen, además de tiotropio **1'** como ion conjugado, un anión X⁻ con una sola carga negativa, preferiblemente un anión que se selecciona entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato,

maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluen-sulfonato, aunque se prefieren como iones conjugados el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato. De todas las sales, se prefieren particularmente el cloruro, bromuro, yoduro y metansulfonato. El bromuro de tiotropio tiene una extraordinaria importancia de acuerdo con la invención, preferiblemente en forma del bromuro de tiotropio cristalino monohidratado que se describe en el documento WO 02/30928. En otra realización preferida, dentro del alcance de la invención se usa bromuro de tiotropio anhidro como se describe en el documento WO 03/000265 o en el documento WO 05/042527. De estas dos formas anhidras, es de especial interés la descrita en el documento WO 05/042527.

Dentro del alcance de la invención, la expresión asma persistente moderada debe entenderse asma como la gravedad de etapa 3 de la GINA. El asma en la etapa 3 de gravedad de la GINA se caracteriza por los síntomas diarios durante un tiempo prolongado o asma nocturna más de una vez a la semana. Un paciente con un PEF de referencia en el pretratamiento de más del 60 por ciento, pero menos del 80 por ciento del mejor previsto o del mejor personal y una variabilidad de PEF del 20 al 30 por ciento. Si el asma del paciente no se controla a una baja dosis de glucocorticosteroides inhalados (Etapa 2), entonces el asma debería considerarse también persistente moderada.

Los valores de PEF (flujo espiratorio máximo) pueden medirse con medidores del flujo máximo conocidos en la técnica. Para medir el denominado volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) se usan espirómetros conocidos en la técnica. Los métodos para la determinación de PEF y FEV₁ están bien probados en la técnica.

La invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de pacientes que padecen asma con una gravedad de etapa 3 de la GINA. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes que padecen síntomas diarios. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes que padecen reagudizaciones. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes que padecen síntomas de asma nocturnos. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes con actividad física limitada. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes con valores de PEF del 60 al 80%. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes con valores de FEV₁ ≤ 80%. La invención también se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma en pacientes con una variabilidad de PEF del 20 al 30%.

Asmáticos con homocigosis para el genotipo Arg/Arg en el codón 16 del gen adrenorreceptor beta2 (ADRB2) en el cromosoma 5 hacen particularmente útiles en el tratamiento con tiotropio porque el betamimético no es tan eficaz como en pacientes con un genotipo "natural" (p. ej. Gly/Gly). Por consiguiente, la invención se refiere también a un método para el tratamiento de asma persistente moderada (etapa 3 de la GINA) en pacientes con homocigosis para el genotipo Arg/Arg en el codón 16 del gen adrenorreceptor beta2 (ADRB2) en el cromosoma 5.

En otra realización preferida la invención se refiere a un método para el tratamiento del asma persistente moderada (etapa 3 de la GINA) en pacientes que llevan el SNP Arg/Arg (Polimorfismo de un solo nucleótido, en inglés). En otra realización preferida la invención se refiere a un método para el tratamiento del asma persistente moderada (etapa 3 de la GINA) en pacientes que llevan el SNP Arg/Arg (Polimorfismo de un solo nucleótido, en inglés) como una segunda terapia de referencia. En otra realización preferida la invención se refiere a un método para el tratamiento del asma persistente moderada en pacientes de la etapa 3 de la GINA con el genotipo Arg/Arg.

La expresión "homocigosis para el genotipo Arg/Arg en el codón 16 del gen adrenorreceptor beta2 (ADRB2) en el cromosoma 5" debe entenderse como la descripción de una población de pacientes, que está afectada por una mutación de un solo nucleótido en una proporción de aproximadamente el 15 al 20% de la población general. Numerosos estudios han descrito asociaciones de polimorfismos de ADRB2 con el asma. Recientes estudios puestos de manifiesto en pacientes que eran homocigóticos (es decir, los alelos en un locus genético son idénticos) para arginina en la posición del aminoácido 16° una respuesta perjudicial a la utilización regular del β₂-agonista.

Los pacientes en la etapa 3 de la GINA con el genotipo Arg/Arg son pacientes que están todavía instruidos para utilizar glucocorticosteroides inhalados de corta a media acción más un beta-2-agonista inhalado de acción prolongada, según las indicaciones existentes.

Los pacientes que llevan el SNP Arg/Arg (polimorfismo de un solo nucleótido) son pacientes que se supone que presentan una respuesta inadecuada del tratamiento a una terapia de un segundo controlador tales como los beta-2-agonistas de acción prolongada. Existen pruebas de que el bromuro de tiotropio como anticolinérgico de acción prolongada puede ser una opción de tratamiento en pacientes con asma persistente moderada y se administra como una medicación de control alternativa sin que presente efectos secundarios desfavorables.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significará la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano, que está buscando el investigador o médico.

Para el asma moderada y persistente, se recomienda el tratamiento médico con corticosteroides. Sin embargo, los pacientes que padecen asma persistente moderada a menudo muestran síntomas a diario durante un periodo prolongado a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados. Por lo tanto, en otra realización, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada en pacientes que muestran síntomas persistentes a pesar del tratamiento con beta-agonistas inhalados.

Para el asma moderada y persistente, se recomienda también el tratamiento médico con beta-2-agonistas, en particular con beta-2-agonistas inhalados de acción prolongada. Sin embargo, los pacientes que padecen asma persistente moderada a menudo presentan síntomas a diario durante un periodo prolongado a pesar del tratamiento con beta-2-agonistas inhalados. Por lo tanto, en otra realización, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada en pacientes que presentan síntomas persistentes a pesar del tratamiento con beta-2-agonistas inhalados.

Para el tratamiento médico del asma moderada y persistente, se recomienda el tratamiento médico con corticosteroides en combinación con beta-2-agonistas de acción prolongada como terapia de control primaria. Sin embargo, los pacientes que padecen asma persistente moderada a menudo presentan síntomas de asma a diario a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados en combinación con beta-2-agonistas de acción prolongada. Por lo tanto, en otra realización, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada en pacientes que presentan síntomas a diario a pesar del tratamiento con corticosteroides y beta-2-agonistas inhalados de acción prolongada.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que no están controlados de manera adecuada por un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma con una gravedad de etapa 3 de la GINA y la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que no están controlados de manera adecuada por un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado a la terapia de control de mantenimiento de segunda línea para el tratamiento del asma persistente moderada.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma en la etapa 3 de la GINA y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados, en el que el corticosteroide inhalado se selecciona entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, 6 α ,9 α -difluoro-17 β -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-fluorometilo, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ilo) y dicloroacetato de etiprednol (BNP-166), opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y, opcionalmente en forma de las sales y derivados de los mismos, de solvatos y/o hidratos de los mismos.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente grave y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides

inhalados, en el que el corticosteroide inhalado se selecciona de entre flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)-oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-fluorometilo, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-ilo) y dicloroacetato de etiprednol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y, opcionalmente, en forma de las sales y derivados de los mismos, los solvatos y/o hidratos de los mismos.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados, en el que el corticosteroide inhalado se selecciona entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-fluorometilo y dicloroacetato de etiprednol, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y derivados de los mismos, a los solvatos y/o hidratos de los mismos. Cualquier referencia a los esteroides incluye una referencia a cualquiera de las sales o derivados, hidratos o solvatos de los mismos que puedan existir. Los ejemplos de las posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos dibásicos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que llevan el genotipo Arg/Arg en el codón 16 (cromosoma 5) que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada, en el que el beta-2-agonista de acción prolongada se selecciona entre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, TD 3327, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-4226 (= TA 2005 o carmoterol;), HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil}-bencen-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil)-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-{3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropil-aminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol y N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos.

En otra realización preferida, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente grave y la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que llevan el genotipo Arg/Arg en el codón 16 (cromosoma 5) que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada, en el que el beta-2-agonista de acción prolongada se selecciona entre bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, TD 3327, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, CHF-4226 (= TA 2005 o carmoterol;), 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil}-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-fenil-etoxi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil)-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-{3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino]etanol, 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol y N-[2-Hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y opcionalmente las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos.

En otra realización preferida todavía, la invención se refiere al uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y a la prevención de

síntomas bronco-obstructivos en pacientes que llevan el genotipo Arg/Arg en el codón 16 (cromosoma 5) que ya reciben un tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada, en el que el beta-2-agonista de acción prolongada se selecciona entre fenoterol, formoterol, salmeterol, CHF-4226 (= TA 2005 o carmoterol); 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfon-amida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol y N-[2-Hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente las sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos mencionados anteriormente, se prefieren los compuestos formoterol, salmeterol, CHF-4226 (= TA 2005 o carmoterol); 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona y se prefiere particularmente la N-[2-Hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos, e hidratos de los mismos.

Son ejemplos de sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los beta-2-agonistas de acuerdo con la invención las sales farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftalencarboxílico, ácido 4-fenilcinámico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico o ácido maleico. Si se desea, también pueden utilizarse mezclas de los ácidos mencionados anteriormente para preparar las sales.

De acuerdo con la invención, son preferidas las sales de los beta-2-agonistas seleccionadas entre el hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, maleato y xinafoato. En el caso del salmeterol, son especialmente preferidas las sales seleccionadas entre el hidrocloreuro, sulfato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato y xinafoato, de las cuales son especialmente importantes el 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato y especialmente el xinafoato. En el caso del formoterol, se prefieren en particular las sales seleccionadas entre hidrocloreuro, sulfato, hemifumarato y fumarato, de las cuales se prefieren en particular el hidrocloreuro, hemifumarato y fumarato. De acuerdo con la invención tienen una importancia excepcional el dihidrato del fumarato de formoterol o el hidrato del hemifumarato de formoterol.

Cualquier referencia al término beta-2-agonistas también incluye una referencia a los enantiómeros y mezclas relevantes de éstos.

En otra realización todavía la invención, se refiere a el uso de sales de tiotropio 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada en el que los pacientes son niños, preferentemente niños menores de 14, más preferentemente menores de 10, aún más preferentemente menores de 8, preferentemente menores de 6 años. En una realización preferida particular, los niños tienen menos de 5 años.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente de sales de tiotropio 1 en las que por cada dosis individual preferiblemente se administran preferiblemente 1 - 20 µg, más preferiblemente 2 - 15 µg de tiotropio 1. En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente de sales de tiotropio 1 en las que por cada dosis individual, se administran 5 - 10 µg de tiotropio 1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente donde las sales de tiotropio 1 se administran una o dos veces, preferiblemente una vez al día. En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso mencionado anteriormente, donde las sales de tiotropio 1 se administran por la mañana o por la tarde.

El uso de sales de tiotropio 1 de acuerdo con la invención incluye el uso de los solvatos e hidratos formados de esta manera, preferiblemente los hidratos, y más preferiblemente los monohidratos.

Basándose en las cantidades de la sustancia activa tiotropio 1 administrada por dosis unitaria como se ha especificado anteriormente en este documento, el especialista en la técnica puede calcular fácilmente la cantidad correspondiente de, por ejemplo, bromuro de tiotropio y/o bromuro de tiotropio monohidratado.

Las sales de tiotropio 1 preferiblemente se administran de acuerdo con la invención por inhalación. Para este fin, las sales de tiotropio 1 tienen que prepararse en formas inhalables. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosificación que contienen propulsores o soluciones inhalables sin agentes propulsoras. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen las sales de tiotropio 1 opcionalmente se mezclan con excipientes fisiológicamente aceptables. En el alcance de la presente invención, el término disoluciones

inhalables sin propulsor también incluye concentrados o disoluciones estériles inhalables listas para utilizarse. Las formulaciones que se pueden utilizar dentro del alcance de la presente invención se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

De acuerdo con la invención, se prefieren polvos inhalables que contienen 0,01 a 2% de tiotropio. Los polvos inhalables particularmente preferidos para uso dentro de la invención contienen tiotropio en una cantidad de aproximadamente 0,03 a 1%, preferiblemente de 0,05 a 0,6%, de una forma particularmente preferida de 0,06 a 0,3%. Son de particular importancia de acuerdo con la invención, finalmente, los polvos inhalables que contienen aproximadamente 0,08 a 0,22% de tiotropio. Las cantidades de tiotropio ya especificadas se basan en la cantidad de catión de tiotropio contenida.

Los excipientes que se utilizan para los fines de la presente invención se preparan mediante molienda o tamizado, usando métodos actuales conocidos en la técnica. Los excipientes utilizados de acuerdo con la invención pueden ser también mezclas de excipientes que se obtienen mezclando fracciones de excipientes de diferentes tamaños medios de partículas.

Ejemplos de excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden utilizar para preparar los polvos inhalables para uso en las cápsulas para inhalación de acuerdo con la invención incluyen monosacáridos (p. ej., glucosa, fructosa o arabinosa), disacáridos (p. ej., lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo- y polisacáridos (p. ej., dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa), polialcoholes (p. ej., sorbitol, manitol, xilitol), ciclodextrinas (p. ej., α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, χ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina), aminoácidos (p. ej., hidrocloreuro de arginina) o sales (p. ej., cloruro de sodio, carbonato de calcio), o sus mezclas. Preferiblemente, se utilizan mono o disacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, de manera particular, pero no exclusiva, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente especialmente preferido.

Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención los excipientes tienen un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , lo más preferiblemente entre 15 y 80 μm . A veces puede ser apropiado añadir al excipiente mencionado anteriormente fracciones más finas de excipiente con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9 μm . Estos excipientes más finos también se seleccionan del grupo de excipientes posibles listado anteriormente en la presente memoria. El tamaño de partícula promedio se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica (como por ejemplo en el documento WO 02/30389, párrafos A y C). Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, el bromuro de tiotropio no hidratado cristalino micronizado, preferentemente caracterizado por un tamaño de partícula promedio de 0,5 a 10 μm , en particular preferentemente entre 1 y 5 μm , se añade a la mezcla de excipientes (como por ejemplo en el documento WO 02/30389, párrafo B). Los procedimientos para moler y micronizar sustancias activas se conocen a partir de la técnica anterior.

Si se utiliza como excipiente una mezcla de excipientes específicamente preparada, se prefiere particularmente utilizar excipientes que tengan un tamaño de partícula promedio de 10 - 50 μm y 10 % de contenido en finos de 0,5 a 6 μm .

Por tamaño de partícula promedio se entiende aquí el valor de 50% de la distribución de volumen medido con un difractómetro láser usando el método de dispersión en seco. El tamaño de partícula promedio se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica (como por ejemplo en el documento WO 02/30389, párrafos A y C). Análogamente, el 10% de contenido en finos en este caso se refiere al valor del 10% de la distribución de volumen medido usando un difractómetro láser. En otros términos, para los fines de la presente invención, el 10% de contenido en finos indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 10% de la cantidad de partículas (en base a la distribución de volumen).

Los porcentajes expresados dentro del alcance de la presente invención son siempre porcentajes en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En polvos inhalables particularmente preferidos, el excipiente se caracteriza por un tamaño medio de partículas de 12 a 35 μm , particularmente con preferencia de 13 a 30 μm .

También se prefieren particularmente aquellos polvos inhalables en los que el 10% de contenido partículas finas es aproximadamente 1 a 4 μm , con preferencia aproximadamente 1,5 a 3 μm .

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención se caracterizan, de acuerdo con el problema en el cual se basa la invención, por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la precisión de las dosis individuales. Ésta es la zona < 8 % , preferentemente < 6 % , más preferentemente < 4%.

Después de pesar los materiales de partida, se preparan los polvos inhalables a partir del excipiente y de la sustancia activa, usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer referencia a la descripción

del documento WO 02/30390. Por consiguiente, los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden obtenerse, por ejemplo, por el método descrito a continuación. En los métodos de preparación descritos a continuación, los componentes se utilizan en las proporciones en peso descritas en las composiciones de polvos inhalables anteriormente mencionadas.

En primer lugar, el excipiente y la sustancia activa se disponen en un envase de mezclado adecuado. La sustancia activa utilizada tiene un tamaño de partícula promedio de 0,5 a 10 μm , preferiblemente 1 a 6 μm , más preferiblemente 2 a 5 μm . El excipiente y la sustancia activa preferiblemente se añaden usando un tamiz o un tamiz de granulación con un tamaño de malla de 0,1 a 2 mm, preferiblemente de 0,3 a 1 mm, más preferiblemente de 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente, se añade primero el excipiente y luego se agrega la sustancia activa al recipiente de mezclado. Durante el procedimiento de mezclado, los dos componentes se añaden preferentemente en lotes. Se prefiere particularmente tamizar los dos componentes en capas alternadas. El mezclado del excipiente con la sustancia activa se puede producir mientras todavía se están añadiendo los dos componentes. Preferiblemente, no obstante, el mezclado únicamente se lleva a cabo una vez que los dos componentes se han tamizado capa por capa.

La presente invención también se refiere al uso de los polvos inhalables de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento del asma persistente grave como se ha especificado anteriormente en este documento.

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden administrarse, por ejemplo, usando inhaladores que dosifican una dosis individual desde un depósito mediante una cámara de medición (p. ej., de acuerdo con el documento US 4570630A) o por otros medios (p. ej., de acuerdo con el documento DE 36 25 685 A). Preferiblemente, no obstante, los polvos inhalables de acuerdo con la invención se envasan en cápsulas (para elaborar las llamadas cápsulas para inhalación), que se utilizan en inhaladores tales como aquellos descritos, por ejemplo, en la publicación WO 94/28958.

Más preferiblemente, las cápsulas que contienen el polvo inhalable de acuerdo con la invención se administran usando un inhalador como se muestra, por ejemplo, en la Figura 1 de la publicación WO 03/084502 A1, que se incorpora en este documento como referencia. Este inhalador se caracteriza por una carcasa 1 que contiene dos ventanas 2, una plataforma 3 en la que hay orificios de entrada de aire y que está provista de un filtro 5 fijado mediante una carcasa del filtro 4, una cámara de inhalación 6 conectada a la plataforma 3 en la que hay un pulsador 9 provisto de dos pasadores afilados 7 y movable en sentido opuesto a un muelle 8, y una boquilla 12 que está conectada a la carcasa 1, la plataforma 3 y a una cubierta 11 mediante un husillo 10 para permitir que se abra o cierre de golpe, así como tomas de aire 13 para ajustar la resistencia del flujo.

Para administrar los polvos inhalables que contienen las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención que utilizan cápsulas rellenas de polvo, se prefiere particularmente utilizar cápsulas cuyo material se seleccione entre plásticos sintéticos, más preferiblemente entre polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Los materiales plásticos sintéticos particularmente preferidos son polietileno, policarbonato o poli(tereftalato de etileno). Si se utiliza polietileno como uno de los materiales de la cápsula particularmente preferidos de acuerdo con la invención, es preferible usar polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m^3 , preferiblemente 940 - 980 kg/m^3 , más preferiblemente aproximadamente 960 - 970 kg/m^3 (polietileno de alta densidad). Los plásticos sintéticos de acuerdo con la invención se pueden procesar en varios modos, usando métodos de preparación conocidos en la técnica. Se prefiere el moldeo por inyección de los plásticos de acuerdo con la invención. Para moldeo se prefiere especialmente el moldeo por inyección sin el uso de agentes de liberación. Este método de producción está bien definido y se caracteriza por ser particularmente reproducible.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las cápsulas anteriormente mencionadas que contienen el polvo inhalable anteriormente mencionado de acuerdo con la invención. Estas cápsulas pueden contener aproximadamente 1 a 20 mg, de preferencia aproximadamente 3 a 15 mg, más preferiblemente aproximadamente 4 a 12 mg de polvo inhalable. De acuerdo con la invención, se prefieren las formulaciones que contienen 4 a 6 mg de polvo inhalable. De igual importancia de acuerdo con la invención son las cápsulas para inhalación que contienen las formulaciones de acuerdo con la invención en una cantidad de 8 a 12 mg.

La presente invención también se refiere al uso de las cápsulas mencionadas anteriormente, caracterizadas por un contenido de polvo inhalable de acuerdo con la invención, para preparar una composición farmacéutica destinada a tratar el asma persistente moderada como se especifica anteriormente en esta memoria.

Las cápsulas rellenas que contienen los polvos inhalables de acuerdo con la invención se producen por métodos conocidos en la técnica, rellenando las cápsulas vacías con los polvos inhalables de acuerdo con la invención.

Ejemplos de polvos inhalables

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle sin restringir el alcance de la invención a las realizaciones siguientes a modo de ejemplo.

Los ejemplos mencionados indican la cantidad de ingrediente activo en una mezcla de polvo de 5,5 mg. Un experto en la materia puede preparar mayores cantidades de polvo basándose en la concentración proporcionada en las formulaciones ejemplificadas más adelante.

Además del ingrediente activo, la mezcla contiene sólo el excipiente indicado. Los ejemplos mencionados pueden introducirse en cápsulas para inhalación con inhaladores apropiados. Como alternativa, los ejemplos mencionados pueden usarse con inhaladores de polvo seco de múltiples dosis (MDPI). Estos MDPI contienen el polvo en forma de dosis medidas previamente o depósitos no medidos previamente. En la técnica se conocen dispositivos apropiados.

Ejemplo de formulación 1:

bromuro de tiotropio monohidratado:	0,0225 mg
lactosa monohidratada:	hasta 5,5 mg

Ejemplo de formulación 2:

bromuro de tiotropio:	0,0226 mg
lactosa monohidratada:	hasta 5,5 mg

Ejemplo de formulación 3:

bromuro de tiotropio no hidratado:	0,0225 mg
lactosa monohidratada:	hasta 5,5 mg

Ejemplo de formulación 4:

bromuro de tiotropio no hidratado:	0,0111 mg
lactosa monohidratada:	hasta 5,5 mg

Ejemplo de formulación 5:

bromuro de tiotropio no hidratado:	0,0226 mg
lactosa monohidratada:*	hasta 5,5 mg

*) la lactosa contiene 5% de contenido de finos específicamente añadido de lactosa monohidratada micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

Ejemplo de formulación 6:

bromuro de tiotropio monohidratado:	0,0225 mg
lactosa monohidratada:*	hasta 5,5 mg

*) la lactosa contiene 5% contenido fino específicamente añadido de lactosa monohidratada micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

Ejemplo de formulación 7:

bromuro de tiotropio no hidratado:	0,0112 mg
lactosa monohidratada:*	hasta 5,5 mg

*) la lactosa contiene 5% contenido fino específicamente añadido de lactosa monohidratada micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

Suspensiones en aerosol que contienen propulsor

La sal de tiotropio también se puede administrar opcionalmente en forma de aerosoles inhalables que contienen propulsor. Las suspensiones en aerosol son particularmente adecuadas para esto.

La presente invención se refiere además, por lo tanto, a suspensiones de las formas cristalinas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención en los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a, opcionalmente combinadas con uno o más de otros gases propulsores, preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en propano, butano, pentano, éter dimetilico, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano.

De acuerdo con la invención, se prefieren aquellas suspensiones que contienen como gas propulsor únicamente HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a o únicamente HFA 134a.

Si se utiliza una mezcla de los gases propulsores HFA 227 y HFA 134a en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención, las relaciones en peso en que se utilizan estos dos componentes de gas propulsor variarán libremente.

Si se utilizan uno o más de otros gases propulsores, seleccionados entre el grupo que consiste en propano, butano, pentano, éter dimetilico, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano además de los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención, la cantidad de este componente de gas propulsor adicional es preferentemente inferior al 50 %, preferentemente inferior al 40%, particularmente inferior al 30%.

Las suspensiones de acuerdo con la invención preferiblemente contienen una cantidad de forma de bromuro de tiotropio tal que la cantidad de catión de tiotropio esté comprendida entre 0,001 y 0,8%, preferiblemente entre 0,08 y 0,5%, y en especial preferiblemente entre 0,2 y 0,4% de acuerdo con la invención.

Los porcentajes expresados dentro del alcance de la presente invención son siempre porcentajes en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En algunos casos, la expresión formulación en suspensión se utiliza dentro del alcance de la presente invención en lugar del término suspensión. Los dos términos se considerarán equivalentes dentro del alcance de la presente invención.

Los aerosoles inhalables que contienen propulsor o las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención también pueden contener otros constituyentes tales como agentes activos de superficie (tensioactivos), adyuvantes, antioxidantes o saborizantes.

Los agentes tensioactivos (surfactantes) opcionalmente presentes en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en Polisorbato 20, Polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros en bloque, aceite natural, etanol e isopropanol. De los adyuvantes en suspensión mencionados anteriormente, se utilizan preferentemente Polisorbato 20, Polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. Más preferiblemente, se utilizan Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.

Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen tensioactivos, éstos preferiblemente se utilizan en una cantidad de 0,0005 - 1%, en particular preferiblemente 0,005 - 0,5%.

Los adyuvantes opcionalmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. Se utilizan preferiblemente ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, aunque se utilizan más preferentemente ácido clorhídrico o ácido cítrico.

Si están presentes adyuvantes en las suspensiones de acuerdo con la invención, éstos preferentemente se utilizan en una cantidad de 0,0001-1,0 %, preferentemente 0,0005-0,1%, en particular preferentemente 0,001-0,01%, mientras que una cantidad de 0,001-0,005% es particularmente importante de acuerdo con la invención.

Los antioxidantes opcionalmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edítico, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, mientras que preferentemente se utilizan tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo.

Los saborizantes opcionalmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en menta piperita, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites etéreos (por ejemplo canela, semilla de anís, mentol, alcanfor) de los cuales se prefiere particularmente menta piperita o Dentomint®.

Con respecto a la administración por inhalación es esencial aportar las sustancias activas en forma finamente dividida. Con esta finalidad, las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención se obtienen en forma finamente dividida usando métodos conocidos en la técnica anterior. Los métodos para micronizar sustancias activas se conocen en la técnica. Preferentemente después de micronizar la sustancia activa tiene un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 μm , preferentemente 1 a 6 μm , en particular preferentemente 1,5 a 5 μm . Preferentemente al menos el 50%, preferentemente al menos el 60%, en particular preferentemente al menos el

70% de las partículas de sustancia activa tiene un tamaño de partícula que está dentro de los intervalos de tamaño mencionados anteriormente. Preferentemente por lo menos 80%, más preferentemente por lo menos 90% de las partículas de sustancia activa tienen un tamaño de partícula que está dentro de los intervalos de tamaño anteriormente mencionados.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a suspensiones que contienen solamente una de las dos sustancias activas de acuerdo con la invención sin ningún otro aditivo.

Las suspensiones de acuerdo con la invención se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica. Para esto, los constituyentes de la formulación se mezclan con el gas o gases propulsores (opcionalmente a bajas temperaturas) y se cargan en envases adecuados.

Las suspensiones que contienen propulsor anteriormente mencionadas según la invención pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos en la técnica (MDI = inhaladores dosificadores presurizados). De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de suspensiones, tal como se describió previamente en la presente memoria, combinadas con uno o más inhaladores adecuados para administrar estas suspensiones. Además, la presente invención se refiere a inhaladores que se caracterizan por contener las suspensiones que contienen el propulsor descrito anteriormente de acuerdo con la invención.

La presente invención también se refiere a envases (cartuchos) que cuando están equipados con una válvula adecuada se pueden utilizar en un inhalador adecuado y que contienen una de las suspensiones que contienen propulsor mencionadas anteriormente de acuerdo con la invención. Se conocen en la técnica envases (cartuchos) y procedimientos adecuados para cargar dichos cartuchos con las suspensiones que contienen propulsor.

En vista de la actividad farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere además al uso de suspensiones de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para inhalación o administración nasal, preferiblemente para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento por inhalación o nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden presentar un beneficio terapéutico.

De una manera particularmente preferida, la presente invención también se refiere al uso de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento por inhalación del asma persistente moderada como se especificó anteriormente en esta memoria.

Los Ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención con más detalle, a modo de ejemplo, sin limitarla a sus contenidos.

Ejemplos de formulaciones de suspensiones en aerosol

Suspensiones que contienen otros ingredientes además de la sustancia activa y el gas propulsor:

Ejemplo de formulación 8:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio monohidratado	0,08
ácido oleico	0,005
HFA -227	hasta 100

Ejemplo de formulación 9:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio monohidratado	0,04
ácido oleico	0,01
HFA -227	60,00
HFA-134a	hasta 100

Ejemplo de formulación 10:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio monohidratado	0,04
miristato de isopropilo	1,00
HFA -227	hasta 100

Ejemplo de formulación 11:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio monohidratado	0,04
Myvacet 9-45	0,3
HFA -227	hasta 100

Ejemplo de formulación 12

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
Myvacet 9-45	0,1
HFA -227	60,00
HFA-134 ^a	hasta 100

5

Ejemplo de formulación 13:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
Polisorbato 80	0,04
HFA -227	hasta 100

Ejemplo de formulación 14:

10

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,02
Polisorbato 20	0,20
HFA -227	hasta 100

Ejemplo de formulación 15:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA -227	hasta 100

15

Ejemplo de formulación 16:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
miristato de isopropilo	0,30
HFA -227	20,00
HFA-134a	hasta 100

Ejemplo de formulación 17:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,03
HFA -227	60,00
HFA-134a	hasta 100

20

Ejemplo de formulación 18:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
HFA -227	hasta 100

Ejemplo de formulación 19:

25

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
HFA-134a	hasta 100

Ejemplo de formulación 20:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
HFA -227	hasta 100

5 Ejemplo de formulación 21:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,04
HFA-134a	hasta 100

Ejemplo de formulación 22:

Constituyentes	Concentración [% p/p]
bromuro de tiotropio no hidratado	0,02
HFA -227	20,00
HFA-134a	79.98

10

Formulaciones de aerosol sin propulsor

Se prefiere particularmente usar las sales de tiotropio **1** de acuerdo con la invención para preparar soluciones y suspensiones inhalables sin propulsor. El disolvente utilizado puede ser una solución acuosa o alcohólica, preferiblemente una solución etanólica. El disolvente puede ser la propia agua o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol comparado con el agua no está limitada, pero el máximo es hasta 70 por ciento en volumen, más particularmente hasta 60 por ciento en volumen y más preferiblemente hasta 30 por ciento en volumen. El resto del volumen es agua. Las soluciones o suspensiones que contienen **1** se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, utilizando ácidos adecuados. Más preferiblemente, el pH de la formulación está comprendido entre 2,8 y 3,05, preferiblemente entre 2,85 y 3,0, y más preferiblemente es de 2,9.

El pH puede ajustarse utilizando ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible utilizar los ácidos que ya han formado una sal por adición de ácidos con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, son preferidos el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, pueden utilizarse mezclas de los ácidos anteriores, especialmente en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o agentes acomplejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, es especialmente preferida la utilización de ácido clorhídrico para ajustar el pH.

De acuerdo con la invención, no es necesaria la adición de ácido edítico (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato sódico, como estabilizante o agente acomplejante en la presente formulación. Otras realizaciones pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una realización preferida, el contenido, basado en edetato de sodio, es menor de 100 mg/100 ml, preferiblemente menor de 50 mg/100 ml, más preferiblemente menor de 20 mg/100 ml. Generalmente, se prefieren soluciones inhalables en las cuales el contenido en edetato de sodio es de 0 a 10 mg/100 ml.

A las soluciones inhalables que pueden usarse de acuerdo con la invención se les pueden añadir codisolventes y/u otros excipientes. Son codisolventes preferidos aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes (especialmente alcohol isopropílico, glicoles) especialmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. Los términos excipientes y aditivos en este contexto indican cualquier sustancia aceptable desde un punto de vista farmacológico que no es una sustancia activa pero que puede formularse con la sustancia o sustancias activas en el disolvente adecuado desde un punto de vista farmacológico con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen un efecto farmacológico o, respecto a la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes acomplejantes, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la duración a temperatura ambiente de la formulación farmacéutica final, saborizantes,

vitaminas y/o otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales aceptables desde un punto de vista farmacológico tal como cloruro sódico como agentes isotónicos.

5 Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico siempre que éste no se haya utilizado previamente para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que se encuentran en el cuerpo humano.

10 Pueden utilizarse conservantes para proteger la formulación frente a la contaminación con patógenos. Son conservantes adecuados los que son conocidos en la técnica, particularmente cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato sódico. Tiene una importancia particular el cloruro de benzalconio en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, más preferiblemente entre 5 y 20 mg/100 ml, incluso más preferiblemente 8-15 mg/100 ml de la formulación.

15 Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y las sales de tiotropio **1**, sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico. En otra realización preferida, el edetato de sodio no está presente.

20 Las soluciones inhalables sin propulsor que pueden usarse dentro del alcance de la invención se administran en particular usando inhaladores del tipo que son capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéutica en unos pocos segundos para producir un aerosol adecuado para inhalación terapéutica. Dentro del alcance de la presente invención, los inhaladores preferidos son aquellos en los que una cantidad de menos de 100 µl, preferiblemente menos de 50 µl, más preferiblemente entre 10 y 30 µl de la solución de la sustancia activa puede nebulizarse preferiblemente en una pulverización para formar un aerosol con un tamaño de partícula medio de menos de 20 µm, preferiblemente menos de 10 µm, de manera que la parte inhalable del aerosol se corresponda con la cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico.

25 Un aparato de este tipo para la administración sin propulsor de una cantidad medida de una composición farmacéutica líquida para inhalación está descrito, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional WO 91/14468 y también en WO 97/12687 (compárense, en particular, las Figuras 6a y 6b). Los nebulizadores (dispositivos) descritos en estas referencias también son conocidos con el nombre RespiMat®.

30 La concentración de la sal de tiotropio basada en la proporción de tiotropio en la preparación farmacéutica terminada depende del efecto terapéutico que se pretende conseguir. Para la mayoría de las dolencias que responden al tiotropio, la concentración de tiotropio está comprendida entre 0,01 g por 100 ml de formulación y 0,06 g por 100 ml de formulación. Se prefiere una cantidad de 0,015 g/100 ml a 0,055 g/100 ml, y es más preferida una cantidad de 0,02 g/100 ml a 0,05 g/100 ml. En la presente invención es más preferida una cantidad de $0,023 \pm 0,001$ g por 100 ml de formulación hasta $0,045 \pm 0,001$ g por 100 ml de formulación.

Ejemplos de formulaciones de aerosol sin propulsor

100 ml de preparación farmacéutica contienen:

Ejemplo	tiotropio*	corresponde al tiotropio monohidratado	Cantidad de cloruro de benzalconio	Cantidad de edetato disódico	pH, ajustado con HCl (1N)
23	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	2,9
24	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	2,9
25	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	2,8
26	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	2,8
27	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	3,0
28	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	3,0
29	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	2,7
30	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	2,7
31	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	3,1
32	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	3,1

40 *la cantidad especificada se refiere al catión de tiotropio como entidad activa de bromuro de tiotropio; 1 mg de tiotropio corresponde a 1,2494 mg de bromuro de tiotropio monohidratado

El resto de las formulaciones 23-28 es agua purificada o agua para inyectables a una densidad de $1,00 \text{ g/cm}^3$ a una temperatura de 15°C a 31°C .

45 Si las formulaciones mencionadas anteriormente en este documento se suministran con el dispositivo RespiMat, 2 actuaciones del dispositivo suministran 22,1 µl de la formulación. Por lo tanto, dos actuaciones del dispositivo liberan, con las formulaciones de acuerdo con los ejemplos 23, 25 y 27, una dosis de 5 µg de tiotropio (con respecto al cálculo para el catión). Dos actuaciones del dispositivo liberan, con las formulaciones de acuerdo con los ejemplos 24, 26 y 28, una dosis de 10 µg de tiotropio (con respecto al cálculo para el catión).

Dependiendo del estado del paciente, también pueden administrarse 3 o 4 actuaciones.

Ejemplos 33 a 42 adicionales:

Análogos a los ejemplos 23 a 32, pero con 8 mg de edetato sódico.

5

Ejemplos 43 a 52 adicionales:

Análogos a los ejemplos 23 a 32, pero con 12 mg de edetato sódico.

Ejemplos 53 a 62 adicionales:

Análogos a los ejemplos 23 a 32, pero con 8 mg de cloruro de benzalconio.

10

Ejemplos 63 a 72 adicionales:

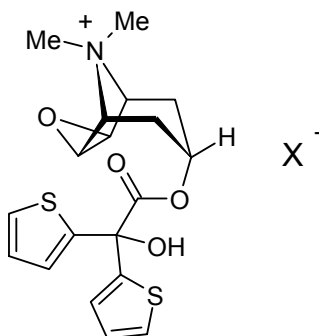
Análogos a los ejemplos 23 a 32, pero con 12 mg de cloruro de benzalconio.

De los ejemplos 23 a 32, tienen un interés particular las formulaciones 23 a 28, siendo los ejemplos de formulación 23-24 los de mayor importancia.

15

REIVINDICACIONES

1.- Uso de sales de tiotropio 1

1

5 en la que

X⁻ indica un anión con una sola carga negativa, preferiblemente un anión que se selecciona entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato, opcionalmente en forma de los hidratos y/o solvatos de los mismos,

10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada en la etapa 3 de gravedad de la GINA.

15 2.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada en pacientes que muestran síntomas diarios a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados.

20 3.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de asma persistente moderada en pacientes que presentan síntomas persistentes a pesar del tratamiento con beta-2-agonistas inhalados en pacientes que portan el genotipo Arg/Arg en el codón 16 del gen ADRB2 (cromosoma 5).

25 4.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de asma persistente moderada en pacientes que portan el genotipo Arg/Arg en el codón 16 del gen ADRB2 (cromosoma 5) que presentan síntomas diarios a pesar del tratamiento combinado con corticoesteroides y beta-2-agonistas inhalados de acción prolongada.

5.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma persistente moderada, en el que los pacientes son niños.

30 6.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de mantenimiento del asma persistente moderada y a la prevención de síntomas bronco-obstructivos en pacientes que no están controlados de manera adecuada mediante el tratamiento de control de mantenimiento con corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada.

35 7.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para la terapia de control de mantenimiento para el tratamiento del asma persistente moderada.

8.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que por cada dosis individual se administran preferiblemente 1 a 20 µg de tiotropio 1.