



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 722**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08707469 .6**  
96 Fecha de presentación : **31.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2120936**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Nuevos métodos.**

30 Prioridad: **21.02.2007 US 902843 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.11.2011**

73 Titular/es: **ALMIRALL, S.A.**  
**Ronda del General Mitre, 151**  
**08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es: **Beleta Supervia, Jorge**

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Nuevos métodos.

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a nuevos métodos de terapia anticolinérgica, particularmente para enfermedades respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sin provocar los efectos secundarios relacionados con los compuestos antimuscarínicos.

**Antecedentes de la invención**

10 El aclidinio (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) es un potente antagonista de los receptores muscarínicos descrito, por ejemplo, en los documentos WO 01/04118, WO 05/115467, WO 05/115466 y WO 05/115462 cuyos contenidos se incorporan en la presente solicitud como referencia. El aclidinio, actualmente en desarrollo clínico, es un broncodilatador de acción prolongada destinado a la administración por inhalación para el tratamiento de enfermedades respiratorias, especialmente asma y EPOC.

15 Los antagonistas de los receptores muscarínicos actualmente disponibles incluyen tiotropio ((1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ )-7-[(2-hidroxi-2,2-ditienilacetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano), ipratropio (3-hidroxi-2-fenil-propanoato de [8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo]) y glicopirrolato (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetato de (1,1-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirrol-3-ilo)).

20 La acetilcolina es un neurotransmisor asociado en el cuerpo con la inervación parasimpática y también en el cerebro con las transmisiones. Sirve para controlar el funcionamiento del corazón, vasos sanguíneos, vías respiratorias y los órganos de los tractos urinario y digestivo. También está implicado en la memoria, aprendizaje y concentración. Los compuestos antimuscarínicos inhiben los efectos de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, que son con diferencia, el tipo más común de receptores colinérgicos en el organismo. Los compuestos que inhiben la actividad de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M3 de las vías respiratorias son muy útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, puesto que inhiben la contracción mediada por la acetilcolina del músculo liso en las vías respiratorias, dando como resultado la broncodilatación, y también reducen la secreción mucosa en los pulmones.

30 Sin embargo, un problema que se plantea con el uso de compuestos antimuscarínicos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias es el riesgo de efectos secundarios relacionados con la supresión sistémica de la actividad colinérgica. Estos efectos pueden incluir, por ejemplo, xerostomía (sequedad de boca), irritación de garganta, disminución de la sudoración, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, disminución de la motilidad gástrica, estreñimiento, dificultad para comenzar y continuar la micción y pérdida de control de la vejiga urinaria debido a incontinencia por rebosamiento. La actividad anticolinérgica puede tener también efectos sobre el sistema nervioso central, tal como disminución de la concentración, confusión, agitación, ansiedad, delirio, falta de atención, disminución de la memoria, sensación de mareo, somnolencia y depresión respiratoria. Se ha encontrado que los inhibidores de la colinesterasa que inhiben la degradación de la acetilcolina, son beneficiosos en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia, por consiguiente un médico puede desear evitar, si es posible, la administración de fármacos anticolinérgicos a dichos pacientes. La acetilcolina tiene un papel complicado en los pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se cree que facilita la liberación de dopamina, posiblemente por acciones en los receptores muscarínicos M4 y M5 en el cerebro y basándose en esto algunas veces se prescriben inhibidores de colinesterasa a pacientes con la enfermedad de Parkinson; especialmente antes de la aparición de la levodopa, se usaron los anticolinérgicos para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, posiblemente bloqueando la actividad inhibidora de la dopamina de los receptores muscarínicos M1.

45 Los pacientes ancianos es más probable que presenten efectos anticolinérgicos no deseados debido a que producen menos acetilcolina. También, las células en muchas partes del organismo (tal como el tracto digestivo) de los pacientes ancianos pueden tener menos receptores de acetilcolina. Por tanto, la acetilcolina producida es menos probable que tenga efecto y por consiguiente el efecto de los fármacos anticolinérgicos es correspondientemente mayor. Por otra parte, los pacientes ancianos pueden tener reducida la función renal y/o hepática y por tanto ser propensos a mayores concentraciones en suero de muchos fármacos anticolinérgicos. Como se describe a continuación, diversos medicamentos comúnmente prescritos tienen efectos anticolinérgicos, de modo que los pacientes que toman múltiples medicamentos con efectos secundarios anticolinérgicos pueden tener un riesgo elevado. Los varones ancianos en particular pueden presentar efectos adversos, debido a que las dificultades urinarias asociadas a la actividad anticolinérgica pueden agravar o ser agravados por una próstata dilatada u obstruida. Globalmente, los efectos secundarios anticolinérgicos están entre los efectos negativos relacionados con fármacos más frecuentemente sufridos por las personas ancianas.

55 Los agentes antimuscarínicos actualmente comercializados pueden no ser adecuados para utilizar en pacientes que presentan una susceptibilidad a estados que pueden ser agravados por efectos anticolinérgicos sistémicos. Los niveles de actividad anticolinérgica sistémica que pueden ser tolerados fácilmente por una persona joven y sana pueden ser inaceptables para dichos pacientes. Los estados que pueden agravarse por efectos anticolinérgicos

sistémicos incluyen esquizofrenia, glaucoma, xeroftalmía, próstata dilatada u obstruida, estrechamiento u obstrucción del intestino delgado, colon dilatado, estreñimiento crónico, esófago inferior dilatado, cardiopatías (especialmente cualquier estado que pueda agravarse por taquicardia, por ejemplo reestenosis o placa en las arterias coronarias, propensión a arritmias, lesión resultante de infartos de miocardio anteriores e insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia y miastenia grave. Los agentes antimuscarínicos pueden también presentar riesgos especiales cuando se administran conjuntamente con fármacos que tienen efectos anticolinérgicos, por ejemplo antipsicóticos atípicos o antidepresivos tricíclicos. Las antihistaminas, particularmente las antihistaminas sedantes de primera generación, tal como la difenhidramina, pueden unirse a los receptores muscarínicos además de a los receptores de tipo 1 de la histamina y por tanto pueden presentar también efectos anticolinérgicos. En casos extremos, los fármacos anticolinérgicos pueden provocar delirio anticolinérgico, una urgencia médica caracterizada por piel seca y caliente, membranas mucosas secas, pupilas dilatadas, ausencia de borborigmos y taquicardia. Por último, los agentes antimuscarínicos sistémicamente activos pueden interferir la acción de los fármacos destinados a mejorar la función de la acetilcolina, por ejemplo los inhibidores de la colinesterasa y los agonistas colinérgicos.

Por consiguiente, se necesita una terapia antimuscarínica, particularmente para enfermedades respiratorias, especialmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que no provoque efectos adversos relacionados con el tipo de compuestos antimuscarínicos sistémicamente activos.

El documento WO 2005/115462 se refiere a una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.

El documento WO 2005/097126 se refiere al uso de agentes anticolinérgicos para producir un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de procesos proliferativos.

Molfino N A, Respiration, **2005**, 72, 105-112 se refiere al uso de antagonistas selectivos de M3 en el tratamiento de COPD y asma.

### Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que el aclidinio puede usarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias sin exponer a los pacientes a los efectos adversos que acompañan a la clase de compuestos antimuscarínicos sistémicamente activos. Aunque el aclidinio contiene el mismo resto éster que, por ejemplo, el tiotropio (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi), el aclidinio administrado por inhalación está sorprendentemente mucho más expuesto a degradación en el plasma que sus metabolitos ácido y alcohol inactivos. En consecuencia, la exposición sistémica al compuesto es despreciable. Debido a la metabolización rápida del aclidinio, no es probable que produzca efectos anticolinérgicos sistémicos indeseables. No obstante el aclidinio tiene una acción prolongada en el receptor y es capaz de proporcionar beneficios de acción prolongada de la terapia antimuscarínica en pulmones y vías respiratorias.

Por consiguiente, la invención proporciona, en una primera realización, aclidinio, para uso por inhalación en el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado respiratorio en un paciente que está sufriendo o es susceptible de sufrir un estado que puede agravarse por actividad sistémica antimuscarínica.

Típicamente, la enfermedad respiratoria es una enfermedad que puede tratarse, mejorarse o inhibirse por un antagonista de los receptores muscarínicos. Más preferiblemente, la enfermedad o estado respiratorio se selecciona de bronquitis aguda o crónica, enfisema, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, más especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Típicamente, el paciente sufre o es susceptible de sufrir uno o más estados seleccionados de:

- a. esquizofrenia, disminución de la concentración, confusión, agitación, delirio, falta de atención, disminución de la memoria y depresión respiratoria,
- b. glaucoma, xeroftalmía, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa y aumento de la presión intraocular,
- c. próstata dilatada u obstruida, dificultad urinaria e incontinencia por rebosamiento,
- d. estrechamiento u obstrucción del intestino delgado, colon dilatado, estreñimiento crónico, esófago inferior dilatado, disminución de la motilidad gástrica y estreñimiento,
- e. xerostomía, irritación de garganta y disminución de la sudoración,
- f. enfermedad cardiovascular (incluyendo cualquiera de reestenosis, arterioesclerosis, estado anterior a un ictus o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), arritmia y taquicardia,
- g. enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia y/o

h. miastenia grave.

Típicamente, el paciente es un varón. Además, el paciente tiene típicamente más de sesenta años.

En una realización más de la invención, el medicamento está destinado a la administración a un paciente que pretende conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento.

- 5 En una realización más de la invención, el paciente está recibiendo un segundo fármaco que es un agente anticolinérgico sistémicamente activo o un agente que puede provocar o agravar cualquiera de los estados antes citados. Típicamente, el segundo fármaco se selecciona de antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y antihistaminas.

10 En otra realización de la invención, el paciente recibe un fármaco que está destinado a mejorar la función de la acetilcolina, por ejemplo, un inhibidor de la colinesterasa o agonista colinérgico, por ejemplo, como se describe a continuación.

Típicamente, el aclidinio está en forma de una sal con un anión X, en donde X es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o poli-valente. Más típicamente, X es un anión derivado de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico y ácido maleico.

15 Preferiblemente, el aclidinio está en forma de bromuro de aclidinio.

Típicamente, el aclidinio está en forma de un polvo seco adecuado para inhalación.

Típicamente, el medicamento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de mono-, di- o poli-sacáridos y azúcares alcoholes. Preferiblemente, el vehículo es lactosa.

20 Típicamente, el paciente recibe uno o más medicamentos adicionales para el tratamiento de la enfermedad o estado respiratorio. Más típicamente, el medicamento adicional para el tratamiento de la enfermedad o estado respiratorio se selecciona de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, corticoesteroides o glucocorticoides, inhibidores de PDE IV, antihistaminas, anticuerpos anti-IgE, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de la quinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1; por ejemplo, seleccionados de los compuestos identificados a continuación. Preferiblemente, los medicamentos adicionales se seleccionan de corticoesteroides y/o agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

25

La invención proporciona además el uso de aclidinio, como se ha definido antes, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio, como se ha definido antes.

30 La invención proporciona además una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o la prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio, como se ha definido antes, en un paciente, como se ha definido antes, comprendiendo dicha composición farmacéutica un vehículo farmacéuticamente aceptable, y, como ingrediente activo, aclidinio, como se ha definido antes.

### Descripción detallada de la invención

35 Los medicamentos que pueden tener efectos anticolinérgicos o hacer que los pacientes sean más susceptibles a los efectos anticolinérgicos incluyen, por ejemplo:

- a. Fármacos para náuseas o mareo, especialmente agentes anticolinérgicos, por ejemplo, prometazina (Fenergan), proclorperazina (Compazine), trimetobenzamida (Tigan), meclizina (Antivert), ciclizina (Marecina) y escopolamina.
- 40 b. Fármacos para la enfermedad de Parkinson, especialmente agentes anticolinérgicos, por ejemplo, benztropina; biperideno; prociclidina; trihexifenidilo; y etopropazina.
- c. Antidepresivos, especialmente tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina (Elavil), doxepina (Sinequan), imipramina (Tofranil), trimipramina (Surmontil), nortriptilina (Pamelor), protriptilina (Vivactil), amoxapina (Asendin), maprotilina (Ludiomil), clomipramina (Anafranil) y desipramina (Norpramin).
- 45 d. Antihistaminas, especialmente antihistaminas sedantes de primera generación, por ejemplo, difenhidramina (Benadryl), clorfeniramina (Clor-Trimeton), hidroxizina (Atarax/Vistaril) y ciproheptadina (Periactin).
- e. Relajantes musculares, por ejemplo, metaxalona (Skelaxin) ciclobenzaprina (Flexeril) y orfenadrina (Norflex).
- f. Ciertos medicamentos anti-migraña, por ejemplo, alcaloides de belladona.
- g. Ciertos fármacos anti-diarreicos, por ejemplo, difenoxilato/atropina (Lomotil).

- h. Espasmolíticos urinarios y GI, por ejemplo, oxibutinina (Ditropan), flavoxato (Urispas), dicitlomina (Bentyl), hiosciamina; alcaloides de belladona; tolterodina (Detrol), trospio, clindinio; propantelina, pirenzepina y telenzepina.
- i. Fármacos antiarrítmicos, por ejemplo, disopiramida (Norpace), procainamida (Pronestyl), quinidina y atropina.
- 5 j. Antipsicóticos, por ejemplo, clorpromazina (Thorazine), tioridazina (Mellaril), clozapina (Clozaril), flufenazina (Stelazine) y tiotixeno (Navane).

Los medicamentos que mejoran la actividad colinérgica, incluyen

- a. Inhibidores reversibles de la colinesterasa, por ejemplo, edrofonio, tacrina, donepizilo, fisostigmina, piridostigmina, rivastigmina, galantamina y neostigmina.
- 10 b. Agonistas colinérgicos, por ejemplo, metacolina, betanacol y pilocarpina.

Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos que pueden combinarse con acilidinio en la presente invención incluyen particularmente agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos útiles para el tratamiento de enfermedades o estados respiratorios, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el agonista  $\beta$ 2-adrenérgico es un agonista  $\beta$ 2-adrenérgico de acción prolongada, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en formoterol, salmeterol y QAB-149 en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable.

- 20 Los corticoesteroides que pueden combinarse con acilidinio en la presente invención incluyen particularmente los adecuados para administración por inhalación en el tratamiento de enfermedades o estados respiratorios, por ejemplo, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicartrato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona. Especialmente preferidos son budesonida y mometasona.
- 25
- 30

Los inhibidores de PDE4 que pueden combinarse con acilidinio en la presente invención incluyen denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidroclicloruro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida, hidroclicloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (*Eur Respir J* 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patentes PCT números WO 03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613.

- Antagonistas de LTD4 que pueden combinarse con acilidinio en la presente invención incluyen tomelukast, ibudilast, pobilukast, pranlukast hidratado, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[[4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi]metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfonil]metilsulfonil]propionico, 6-(2-ciclohexiletal)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)tiol]propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-il]metil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT número PCT/EP03/12581.
- 45
- 50

- 55 Ha de entenderse que las palabras "tratamiento" y "tratar" abarcan el tratamiento y la mejora de los síntomas de una enfermedad o estado así como el tratamiento de la causa de dicha enfermedad o estado. La referencia a la "prevención" de una enfermedad abarca la profilaxis y/o la inhibición de la enfermedad.

El aclidinio para uso de acuerdo con la invención puede administrarse por cualquier vía adecuada para proporcionar una acción local antimuscarínica. Se prefiere administrar por inhalación, por ejemplo, en forma de polvo, pulverización o aerosol, preferiblemente en forma de polvo seco. Las composiciones farmacéuticas que comprenden aclidinio pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la práctica galénica. Por ejemplo, las formulaciones en forma de polvo seco pueden contener una mezcla en polvo para inhalación que comprende el aclidinio y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Los dispositivos inhaladores adecuados son conocidos en la técnica. Las dosis variarán dependiendo de, por ejemplo, el paciente, el modo y frecuencia de administración y la naturaleza y gravedad del estado que se va a tratar. La dosis diaria para un ser humano adulto de 40 kg puede ser típicamente del orden de 100-1000 microgramos de agente activo en forma de polvo seco para inhalación.

### Ejemplo 1

Estabilidad *in vitro* de aclidinio en comparación con la estabilidad de tiotropio, ipratropio y glicopirrolato en plasma humano.

Los experimentos *in vitro* se realizaron a 36°C y a una concentración de 5 µg/ml (6 µl de una solución de 1 mg/ml de cada sustancia en dimetilsulfóxido se añadió a un volumen final de 1,2 ml). Después de 3 minutos de pre-incubación, comenzó la reacción por la adición de las sustancias de ensayo. En tiempos previamente definidos de 0, 5, 15, 30 y 60 min, se separaron partes alícuotas de 100 µl del plasma y la reacción se detuvo por adición de 1 ml de una solución tampón de acetato de sodio 20 mM, a pH 4,0. Para las reacciones de control se sustituyeron las sustancias de ensayo por tampón. El plasma humano fue obtenido de voluntarios con el consentimiento informado por escrito. La sangre se recogió en tubos que contenían como anticoagulante heparina de litio, se centrifugó inmediatamente a 4°C y el plasma resultante se conservó a -20°C hasta su uso.

La determinación de aclidinio, tiotropio, ipratropio y glicopirrolato en plasma humano (100 µl) se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando la detección por UV, a 238 nm para aclidinio y tiotropio, y 203 nm para ipratropio, y un proceso de extracción en fase sólida e inyección integrado automático. Un sistema cromatográfico adecuado consiste en una bomba de alta presión (modelo 322 Kontron para aclidinio y tiotropio y modelo 515 Waters para ipratropio), un sistema Prospekt (Spark Holland) asistido por un inyector de toma de muestras 233XL (Gilson Medical Electronics), un detector de la absorbancia sintonizable (modelo 2487, Waters Ass.), y un ordenador Digital Alpha Server 1000 4/266 con el programa Acces\*Chrom (Perkin Elmer Nelson Systems, Inc.). La cromatografía para la determinación de aclidinio y tiotropio se efectuó en una columna Spherisorb ODS2, 5 µm, 150 x 4,6 mm (Waters Ass.) con una precolumna Guardapak µBondapak CN (Waters Ass.) y una fase móvil (50:50 v/v para aclidinio y 22:78 v/v para tiotropio) de acetonitrilo:solución tampón de fosfato de sodio 20 mM, a pH 3,0, que contenía trietilamina al 0,2% a un caudal de 1 ml/min. Los tiempos de retención aproximados para aclidinio y tiotropio fueron 9,8 y 9,5 minutos, respectivamente. La cromatografía para la determinación de ipratropio se efectuó en una columna Symmetry C18, 5 µm, 150 x 4,6 mm (Waters Ass.) y una fase móvil (12:88 v/v) de acetonitrilo:solución tampón de fosfato de sodio 20 mM, a pH 3,0, que contenía trietilamina al 0,2% a un caudal de 1 ml/min. El tiempo de retención aproximado de tiotropio fue 9,5 minutos. La extracción de aclidinio, tiotropio e ipratropio del plasma se realizó en cartuchos C2 (Baker) activados con 1,5 ml de acetonitrilo y acondicionados con 1,5 ml de agua. Las muestras de plasma, diluidas previamente con 1 ml de una solución tampón de acetato de sodio 20 mM, a pH 4,0, se cargaron en los cartuchos C2. Después de lavar los cartuchos con 1 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo:agua (40:60, v/v) para aclidinio, o 3 ml de agua para tiotropio, o 1 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo:agua (10:90, v/v) para ipratropio, se eluyeron los componentes remanentes con la fase móvil durante 1 minuto. No había picos endógenos significativos en los tiempos de retención de los analitos que pudieran interferir con su cuantificación. La recuperación de aclidinio fue aproximadamente de 95% en el plasma humano. La recuperación de tiotropio e ipratropio en el plasma fue de entre 80 y 100%. Para determinar la estabilidad del glicopirrolato en el plasma humano se utilizaron esencialmente los mismos procedimientos que para los otros tres fármacos. El límite inferior de cuantificación se estableció a 5 ng/ml para todos los analitos.

El aclidinio se hidroliza rápidamente en el plasma humano en sus metabolitos alcohol y ácido. En ambos metabolitos de aclidinio se valoró su unión a los receptores muscarínicos humanos M1, M2, M3 y M4 y se comprobó que estaban desprovistos de afinidad significativa hacia estos receptores. La semi-vida plasmática en el plasma de aclidinio es inferior a 5 minutos en los seres humanos. Por otra parte, el aclidinio es estable en soluciones acuosas ácidas (pH ≤ 4) mientras que a pH neutro o básico tiene lugar la escisión hidrolítica del enlace éster.

En contraste, los otros tres ésteres antimuscarínicos son bastante resistentes a la degradación por esterasas en el plasma. La degradación en el plasma del tiotropio (16%), ipratropio (0%) y glicopirrolato (9%) no es significativa biológicamente durante el tiempo de este estudio (60 min).

### Ejemplo 2

Estudio clínico en fase I: El bromuro de aclidinio se analizó en un estudio en fase I, doble ciego, controlado con placebo y parcialmente cruzado, para valorar la actividad, farmacocinética y tolerabilidad del aclidinio.

Métodos: A 12 voluntarios varones sanos se les asignó aleatoriamente 1 de 4 secuencias de tratamiento que comprendían dosis únicas de aclidinio (50, 300 y 600 microgramos) o placebo administrado por un inhalador de polvo seco. El periodo de eliminación por lavado entre administraciones fue al menos de 6 días. Los criterios de valoración de la eficacia fueron la conductancia específica de las vías respiratorias (sGaw), la resistencia de las vías respiratorias (Raw) y la hiperreactividad bronquial (PC35 sGaw metacolina).

Resultados: el aclidinio aumentó significativamente la conductancia sGaw en todos los controles (1-24 h,  $p < 0,001$  frente al placebo). Correspondientemente, la Raw fue disminuida significativamente por el aclidinio en todos los controles excepto a 1 h y a las 24 h ( $p < 0,001$  frente al placebo). 300 y 600 microgramos de aclidinio también redujeron significativamente la PC35 sGaw metacolina en todos los controles posteriores a la administración ( $p < 0,001$  frente al placebo): las dosis de metacolina requeridas para disminuir sGaw en un 235% fueron 142,7 y 181,7 frente a 27,1 mg/ml, para 300 y 600 microgramos de aclidinio frente al placebo, respectivamente, a las 24 h; y 207,1 y 256,0 frente a 35,5 mg/ml, respectivamente, a las 2 h. Ni el aclidinio ni sus metabolitos fueron detectados en el plasma ni se registraron casos adversos relacionados con el fármaco en estudio.

Conclusión: El aclidinio proporciona una protección significativa y de acción prolongada frente a la broncoconstricción inducida por metacolina en voluntarios varones sanos, lo que demuestra su idoneidad para una dosis única diaria, a pesar de que los niveles en el plasma no sean detectables.

### Ejemplo 3

Estudio clínico en fase II: Una prueba doble ciego controlada por placebo, cruzada y aleatoria, valora la farmacodinámica, la farmacocinética y la tolerabilidad del aclidinio y sus efectos en pacientes con EPOC.

Métodos: A varones con EPOC [FEV1 (fracción de expulsión forzada de aire en 1 segundo)  $< 65\%$  del valor predicho] con reversibilidad demostrada de las vías respiratorias al ipratropio se les asignó aleatoriamente 1 de 4 secuencias de tratamiento que comprendían dosis únicas de aclidinio (100, 300 y 900 microgramos) y placebo administrado por un inhalador de polvo seco con un periodo de eliminación por lavado de 1 semana entre dosis. Las medidas de la función pulmonar incluían FEV1 y FVC (capacidad vital forzada).

Resultados: En el estudio participaron 17 varones (edad media 63,5 años y FEV (volumen de expulsión forzada) medio, 1,63 litros). El aclidinio (100, 300 y 900 microgramos) aumentó significativamente el AUC del FEV1 medio (0-24)/24 en comparación con el placebo (1,800 [ $p = 0,002$ ], 1,798 [ $p < 0,0001$ ] y 1,827 [ $p < 0,0001$ ] litros frente a 1,597 litros, respectivamente). El aumento del FEV1 era estadísticamente significativo a las 24 h para todas las dosis. El aclidinio a dosis de 300 y 900 microgramos produce mayores efectos sobre el FEV1 máximo y el tiempo transcurrido hasta el efecto máximo es menor que con la dosis de 100 microgramos. Tendencias similares se observaron con FVC. No se detectaron niveles en plasma de aclidinio ni de su metabolito alcohol; pueden detectarse bajos niveles de su metabolito ácido con la dosis de 900 microgramos. El aclidinio se tolera bien: sólo aparecieron 6 casos de cefalea leve o moderada (frente a 2 con el placebo) y 1 de sudoración ligeramente creciente relacionados con el tratamiento.

Conclusión: Las dosis únicas de aclidinio (100, 300 y 900 microgramos) producen una broncodilatación rápida y de acción prolongada en pacientes con EPOC, a pesar de que los niveles en el plasma no sean detectables.

## REIVINDICACIONES

1. Acclidinio, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o un estado respiratorio en un paciente, por inhalación, en donde dicho paciente está sufriendo o es susceptible de sufrir un estado que se puede agravar por actividad antimuscarínica sistémica.
- 5 2. Acclidinio, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad o el estado respiratorio se selecciona de bronquitis aguda o crónica, enfisema, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
3. Acclidinio, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente sufre o es susceptible de sufrir uno o más estados seleccionados de:
  - 10 i. esquizofrenia, disminución de la concentración, confusión, agitación, delirio, falta de atención, disminución de la memoria y depresión respiratoria,
  - ii. glaucoma, xeroftalmía, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa y aumento de la presión intraocular,
  - iii. próstata dilatada u obstruida y dificultad urinaria,
  - 15 iv. estrechamiento u obstrucción del intestino delgado, colon dilatado, estreñimiento crónico, esófago inferior dilatado, disminución de la motilidad gástrica y estreñimiento,
  - v. xerostomía, irritación de garganta y disminución de la sudoración,
  - vi. enfermedad cardiovascular (incluyendo cualquiera de reestenosis, arterioesclerosis, estado previo a un ictus o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), arritmia y taquicardia,
  - 20 vii. enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, y
  - viii. miastenia grave.
4. Acclidinio, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que:
  - el paciente es un varón; y/o
  - el paciente tiene más de sesenta años; y/o
  - 25 -el paciente pretende conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento; y/o
  - el paciente está recibiendo un segundo fármaco que es un agente anticolinérgico sistémicamente activo o un agente que puede provocar o agravar cualquiera de los estados *definidos* en la reivindicación 3, donde el segundo fármaco se selecciona de antipsicóticos atípicos, antidepresivos tricíclicos y antihistaminas.
5. Acclidinio, para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el paciente está recibiendo un fármaco que está destinado a mejorar la función de la acetilcolina.
- 30 6. Acclidinio, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el acclidinio está en forma de bromuro de acclidinio.
7. Acclidinio, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el acclidinio está en forma de un polvo seco adecuado para inhalación.
- 35 8. Acclidinio, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente recibe uno o más medicamentos adicionales para el tratamiento de la enfermedad o el estado respiratorio.
9. Acclidinio, para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el medicamento adicional para el tratamiento de la enfermedad o el estado respiratorio se selecciona de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de PDE IV, antihistaminas, anticuerpos anti-IgE, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de egrf-quinasa, inhibidores de la quinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1.
- 40 10. Acclidinio, para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el medicamento adicional se selecciona de corticosteroides y/o agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.
11. Uso de acclidinio, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 y 7, en la fabricación de un medicamento, para uso en el tratamiento o la prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio como se ha definido en la reivindicación 1 o 2, en un paciente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 5 y 8 a 10.
- 45

- 5
12. Una composición farmacéutica, para uso en el tratamiento o prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio como se ha definido en la reivindicación 1 o 2, en un paciente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 5 y 8 a 10, comprendiendo dicha composición farmacéutica un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, aclidinio, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 y 7.
  13. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de mono-, di- o polisacáridos y azúcares alcoholes, preferiblemente lactosa.