

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 596**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2010 E 10711830 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2398473**

54 Título: **5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxiethyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona para el tratamiento de la función pulmonar**

30 Prioridad:

18.02.2009 EP 09382020

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

21.11.2013

73 Titular/es:

**ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**RUF, THORSTEN y
MASSANA MONTEJO, ERIC**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 430 596 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

5-(2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona para el tratamiento de la función pulmonar

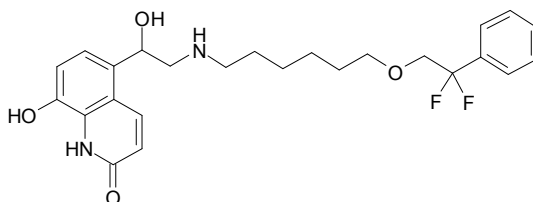
Campo de la invención

5 La invención se refiere a 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona en forma de racemato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso por inhalación en la normalización de la función pulmonar de un paciente como se define en las reivindicaciones 1 y 2 de esta memoria.

10 Además, la invención se refiere a 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona en forma de racemato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso por inhalación como medicación de rescate en el tratamiento de una situación de emergencia respiratoria seleccionada de ataques severos de asma, broncoconstricción inducida por esfuerzo o reacciones anafilácticas.

Antecedentes de la invención

15 5-(2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona es un agonista potente, de acción prolongada y selectivo de los receptores β_2 adrenérgicos. Está descrito en WO 2006/122788. Es un derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) siguiente



(I)

20 Las formas de sal de este compuesto están descritas en WO 2008/095720.

Los documentos WO2008/095720 o WO2006/122788 se podrían considerar técnica cercana más próxima. Estos documentos describen 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona en forma de racemato o sales napadisilato, para el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluidas la bronquitis crónica y el enfisema).

25 El documento WO2010/072354 describe una sal mesilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona para el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los agonistas de acción prolongada de los receptores β_2 adrenérgicos disponibles actualmente incluyen salmeterol (2-(hidroximetil)-4-{1-hidroxi-2-[6-(4-fenilbutoxi)hexilamino]etil}fenol) y formoterol (N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida).

30 Hay muchas formas de medir la función pulmonar de un paciente. Estas incluyen la medición del flujo máximo del paciente, la pletismografía corporal y la espirometría. La espirometría implica medir la cantidad y/o la velocidad de aire que puede ser inhalado o exhalado por un paciente. Una prueba de espirometría básica generalmente implica que un paciente inspire lo más profundamente que pueda y después exhale en una boquilla provista de sensores que miden el volumen y/o la velocidad del aire exhalado. Una medida útil de la función pulmonar que puede ser determinada de esta forma es el valor de FEV1 de un paciente. FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 Second*; VEMS: Volumen Expirado Máximo en 1 Segundo) es la cantidad máxima de aire que puede ser exhalada en un segundo por un paciente. Los valores de FEV1 de referencia que cabría esperar en una persona sana normal con un peso y una altura determinados son los publicados por Quanjer et al. en el *European Respiratory Journal*: Vol.6, Sup.16, págs 5-40, marzo 1993 en el artículo titulado "Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows – Report Working Party – Standardization of Lung Function Test – European Community for Steel and Coal - Official Statement of the European Respiratory Society".

45 Una disminución de la función pulmonar puede ser mediada por varias etiologías diferentes. Normalmente se asocia con enfermedades respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero también puede ser producida por trastornos nerviosos o musculares, tales como distrofia muscular, o incluso en situaciones como el reflujo gastroesofágal.

Los pacientes que padecen una disminución de la función pulmonar normalmente experimentan malestar y dificultad para respirar (disnea), lo cual puede tener un efecto profundo sobre la capacidad de un paciente para tolerar

esfuerzos o llevar a cabo sus actividades cotidianas, particularmente si está causada por una enfermedad crónica. A largo plazo, una disminución en la capacidad de tolerar los esfuerzos físicos puede conducir a obesidad y trastornos cardiovasculares. También es importante mantener una función pulmonar adecuada durante la noche. Los valores bajos de FEV1 durante la noche pueden causar episodios de disnea nocturna y trastornos del sueño. Una disminución aguda de la función pulmonar podría poner en peligro la vida en algunos pacientes e incluso producir muerte por asfixia.

Por lo tanto, es deseable tratar a los pacientes para normalizar su función pulmonar, en particular elevando sus valores de FEV1 hacia el valor que sería de esperar en un paciente sano normal. Normalizar la función pulmonar de pacientes de este modo puede mejorar su calidad de vida tanto durante el día como durante la noche, aliviar el malestar y la dificultad respiratoria y aumentar la tolerancia a los esfuerzos físicos. También se necesita una normalización rápida de la función pulmonar en caso de disnea aguda severa y asfixia.

Se ha encontrado que 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tiene una eficacia sorprendentemente alta en aumentar la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente que padece una disminución de la función pulmonar. 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona puede normalizar la función pulmonar y el FEV1 de un paciente hasta prácticamente el valor que cabría esperar en una persona sana, normal. La eficacia de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en mejorar el FEV1 es mucho mayor que la observada con otro beta-agonistas de acción prolongada (LABAS, por sus siglas en inglés), tales como el salmeterol.

Compendio de la invención

Por lo tanto, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto que es 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, en forma de racemato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso por inhalación para normalizar la función pulmonar en un paciente humano, como se define en las reivindicaciones 1 y 2 de esta memoria.

De acuerdo con realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, el compuesto de la invención es particularmente útil para el tratamiento de pacientes con síntomas respiratorios recalcitrantes; en la terapia de mantenimiento de pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con broncodilatadores, tales como agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada; o en el tratamiento de pacientes con disminución severa de la función pulmonar.

Una realización preferida adicional de la invención es que la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona también se puede utilizar como medicación de rescate en situaciones críticas, por ejemplo en emergencias respiratorias, como se define en la reivindicación 3 de esta memoria.

Descripción detallada de la invención

La Figura 1 muestra los valores medios de FEV1 (litros) a lo largo del tiempo (horas) para una dosis única (25 µg) de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, denominada "Compuesto 1" en la figura. También muestra los valores medios de FEV1 tras dos administraciones, en los puntos horarios 0 y 12 horas, de 50 µg de salmeterol y una única administración de placebo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

Tal como se usa en esta memoria, "dosis supramáxima" es una dosis igual o mayor que la que produce el efecto máximo de un compuesto dado.

La expresión "dosis apropiada" se refiere a la dosis que se estima necesaria para el tratamiento de un paciente particular. Puede ser, o bien una dosis que contiene una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "dosis supramáxima" dependiendo de la enfermedad, el paciente, el nivel inicial de función pulmonar, la duración del tratamiento o la frecuencia de administración.

La eficacia de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona es tan alta que se puede usar ventajosamente en todo tipo de pacientes con disminución de la función pulmonar, independientemente de la etiología. Esto incluye pacientes con síntomas respiratorios recalcitrantes (i.e. difíciles de tratar) tales como disnea persistente, tos o sibilancia o pacientes con disminución particularmente severa de la función pulmonar, como se define más abajo.

El compuesto de la invención es particularmente útil en el tratamiento continuo de pacientes que tienen un deterioro crónico de su función pulmonar (también conocido como tratamiento de mantenimiento), ya que tiene una larga duración de acción y se puede administrar por inhalación solamente una vez al día. Además, debido a su eficacia mucho más alta si se compara con los fármacos actualmente disponibles para aumentar la función pulmonar, tales como los agonistas beta-adrenérgicos, anticolinérgicos u otros broncodilatadores, el compuesto de la invención se

puede usar para tratar pacientes que no responden adecuadamente a ellos. El ejemplo siguiente muestra que el compuesto de la invención produce un efecto mucho más duradero sobre FEV1 que el salmeterol.

Se considera que un paciente no responde adecuadamente al tratamiento con un broncodilatador, o a otros fármacos utilizados para mejorar la función pulmonar, cuando el paciente continúa teniendo síntomas o cuando los valores de FEV1 del paciente son inferiores a los valores "normalizados" descritos más abajo, a pesar del tratamiento con el fármaco a la dosis apropiada.

Típicamente, tal como se usa en esta memoria, un paciente que no responde adecuadamente al tratamiento con broncodilatadores es un paciente que tiene un valor de FEV1 inferior a los valores normalizados expresados más abajo, tras ser tratado dos veces al día con 50 µg de salmeterol. También se considera que un paciente no responde adecuadamente a los broncodilatadores, y más específicamente a los agonistas beta-adrenérgicos, cuando sus valores de FEV1 no aumentan 200 ml o más después de una única inhalación de 400 µg de salbutamol.

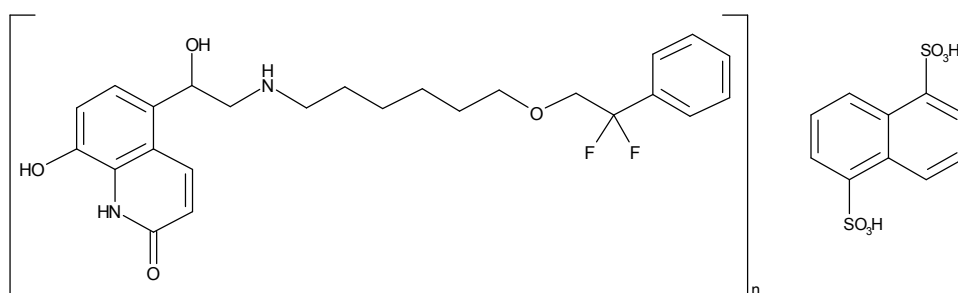
Además, gracias a su alta eficacia y rápido inicio de acción (claramente más rápido que el del salmeterol), la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxiethyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tiene beneficios potencialmente vitales como medicación de rescate en situaciones de emergencia respiratoria, por ejemplo, en ataques graves de asma, broncoconstricción inducida por esfuerzo físico y reacciones anafilácticas, que pueden causar la muerte por asfixia. El uso del compuesto de la invención en estas situaciones es particularmente ventajoso en comparación con otros agonistas beta-adrenérgicos usados normalmente como medicación de rescate, como el salbutamol. El efecto rápido y prolongado del compuesto de la invención es sostenido durante un periodo de tiempo mucho más largo, lo que contribuye a disminuir la recurrencia de disminuciones agudas de la función pulmonar y de otras situaciones de emergencia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Las sales que se obtienen a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las que se obtienen a partir de los ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftaleno-1,5-disulfónico (napadisilato), nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxí-2-naftoico). Son particularmente preferidas las sales obtenidas a partir de los ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, xinafoico, y tartárico. Las más preferidas son las sales obtenidas a partir de los ácidos metanosulfónico y naftaleno-1,5-disulfónico.

Las sales obtenidas a partir de ácido naftaleno-1,5-disulfónico son típicamente las sales mononapadisilato o heminapadisilato y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, las sales de ácido naftaleno-1,5-disulfónico de los compuestos de la invención tienen la fórmula (II):



(II)

donde n tiene un valor de 1 o 2.

Las sales obtenidas a partir de ácido metanosulfónico se denominan también mesilatos.

Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio, zinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina,

isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina.

5 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado con una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Disolventes representativos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

10 El compuesto de la invención contiene un centro quiral. Por consiguiente, se puede usar en forma de una mezcla racémica, un enantiómero o una mezcla enriquecida en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención aquí descrita y reivindicada abarca la forma racémica del compuesto de la invención así como los enantiómeros individuales y las mezclas enriquecidas en un estereoisómero.

El enantiómero más preferido es 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

15 Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Tal como se usa en esta memoria, la referencia a "normalizar la función pulmonar de un paciente humano" significa en particular aumentar el FEV1 de un paciente que tiene un FEV1 inferior a los valores normales predichos, que se definen más abajo, prácticamente hasta el FEV1 normal predicho para ese paciente.

20 El FEV1 normal predicho para un paciente se puede determinar basándose en la edad, la altura y el sexo del paciente. Así, los pacientes de mayor edad típicamente tienen valores de FEV1 más bajos que los pacientes más jóvenes de la misma altura y el mismo sexo. Los pacientes más altos típicamente tienen valores de FEV1 más altos que los pacientes más bajos de la misma edad y el mismo sexo. Típicamente las mujeres tienen valores de FEV1 más bajos que los varones de la misma edad y la misma altura.

25 Determinar el FEV1 normal predicho para un paciente es una tarea absolutamente rutinaria para el especialista en neumología. Típicamente se utiliza la altura, la edad y el sexo de un paciente para determinar el FEV1 normal de un paciente mediante un algoritmo, o consultando una tabla estándar de valores de FEV1 normales predichos. Estas tablas son de amplia disponibilidad y se basan en el estudio realizado por Quanjer et al., 1993, mencionado más arriba. De acuerdo con este estudio, el valor de FEV1 predicho para un ser humano normal se puede calcular por medio de las siguientes fórmulas:

- Hombres: $4,3 H - 0,029 A - 2,49$

- Mujeres: $3,95 H - 0,025 A - 2,6$

donde H = altura (metros) y A = edad (años)

35 Típicamente, tal como se usa en esta memoria, el FEV1 normal predicho para un paciente se determina con referencia a estas fórmulas.

40 El FEV1 de un paciente se determina típicamente de forma experimental por espirometría. Determinar el FEV1 por espirometría es una técnica habitual bien conocida en el campo de la medicina torácica. Cuando se estima la función pulmonar después de la administración de un medicamento, el FEV1 de un paciente se determina generalmente a intervalos de tiempo regulares después de la administración. Las mediciones particularmente útiles que se pueden hacer cuando se determina la eficacia de un medicamento son el FEV1 basal, el FEV1 pico (también conocido como "VEMS pico" o "FEV1 peak") y el FEV1 valle (también conocido como "VEMS valle" o "trough FEV1").

Tal como se usa en esta memoria el FEV1 basal es el FEV1 de un paciente antes de la administración de un medicamento.

45 Tal como se usa en esta memoria el FEV1 pico es el FEV1 máximo de un paciente durante las primeras tres, cuatro o cinco horas después de la administración de un medicamento. Por ejemplo, para determinar el FEV1 pico en las primeras tres horas después de la administración de un medicamento, se hacen mediciones regulares del FEV1 de un paciente en las primeras tres horas, por ejemplo, una cada 30 minutos.

50 Tal como se usa en esta memoria el FEV1 valle es el FEV1 de un paciente medido entre 22 y 24 horas después de la administración de un medicamento, p.ej. un compuesto de la invención. 23 horas es un punto horario apropiado para medir el FEV1 valle de un compuesto adecuado para una administración una vez al día, aunque puntos horarios alternativos igualmente aceptables en este caso son 22 o 24 horas después de la administración. El promedio de los valores de FEV1 medidos a las 23 y 24 horas después de la administración es también una referencia habitual para el FEV1 valle.

5 El paciente cuya función pulmonar se normaliza con el compuesto de la invención típicamente tiene un FEV1 basal (es decir, antes de la administración del compuesto) que es menor que 90% del FEV1 normal predicho para ese paciente. En realizaciones particulares, el FEV1 basal es menor que 85%, o 80% o 75% del FEV1 normal predicho para ese paciente. Todavía en otras realizaciones, el FEV1 basal es menor que 70%, o 65% o 60% del FEV1 normal predicho para ese paciente.

En el caso del estudio clínico descrito más abajo, el FEV1 basal de los pacientes fue 61% a 85% de los valores predichos, lo que corresponde a pacientes que tiene asma persistente de débil a moderado, de acuerdo con las directrices publicadas por GINA (Global Initiative for Asthma) en Bateman et al., Eur. Resp. J., 31(1):143-178, 2008.

10 En vista de la eficacia tan alta del compuesto observada en este estudio con pacientes con asma débil/moderado, está claro que un grupo de pacientes que se beneficiaría especialmente de la invención es el de pacientes que tienen una disminución particularmente severa de la función pulmonar. Siguiendo las directrices GINA sobre valores de FEV1, que se pueden aplicar a disminuciones de la función pulmonar de cualquier etiología, éste sería el caso de pacientes que tienen FEV1 basal igual o menor que 60% del FEV1 normal predicho para ese paciente.

15 Desde una perspectiva clínica, la función pulmonar de una población de pacientes humanos es típicamente "normalizada" si (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, los valores de FEV1 basales y la duración del tratamiento) el FEV1 promediado de los pacientes se eleva a no menos que un cierto porcentaje menor que el FEV1 promediado normal predicho para ese grupo de pacientes. También se consigue la normalización de la función pulmonar y de FEV1 cuando el valor promediado de FEV1 del grupo de pacientes se eleva un cierto volumen (en ml o en porcentaje) respecto del FEV1 basal promediado de los pacientes o respecto del valor de FEV1 promediado
20 obtenido cuando se administra placebo a los pacientes. Por consiguiente, los valores de FEV1 específicos descritos en los siguientes párrafos para pacientes individuales deberá interpretarse desde esta perspectiva clínica.

25 Así, la función pulmonar y el FEV1 de un paciente humano típicamente "se normaliza" si (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, los valores basales de FEV1 y la duración del tratamiento) el FEV1 pico promediado del paciente se eleva a un valor no menos que 30% menor que el FEV1 normal predicho para ese paciente, preferiblemente a un valor no menos que 25%, ó 20% ó 15% menor que el FEV1 normal predicho para ese paciente, más preferiblemente a un valor no menos que 10% ó 5% menor que el FEV1 promediado normal predicho para ese paciente.

30 En el contexto de una administración una vez al día, el compuesto de la invención típicamente se administraría por la mañana. Así, los valores del FEV1 pico normalizados se obtendrían en unas pocas horas (es decir, en el espacio de dos a cinco horas), en el momento del día en el que el paciente necesita tener una función pulmonar máxima, adecuada para llevar a cabo sus actividades cotidianas.

35 Además, la función pulmonar y el FEV1 de un paciente humano típicamente "se normaliza" si (dependiendo de la intensidad de la enfermedad y de los valores basales de FEV1), el FEV1 valle promediado del paciente se eleva a un valor no menos que 40% menor que el FEV1 normal predicho para ese paciente, preferiblemente a un valor no menos que 35% ó 30% ó 25% menor que el FEV1 normal predicho para ese paciente, más preferiblemente a un valor no menos que 15% ó 10% menor que el FEV1 promediado normal para ese paciente.

En el contexto de una administración una vez al día, estos valores del FEV1 valle normalizados serían suficientes para permitir que el paciente tuviera un sueño reparador sin episodios de disnea nocturna y sin precisar la administración adicional de un broncodilatador.

40 Como se ha mencionado antes, el compuesto de la presente invención normaliza la función pulmonar incrementando los valores del pico y del valle de FEV1 por encima del FEV1 basal del paciente antes de la administración de un compuesto de la invención. El compuesto de la presente invención también normaliza la función pulmonar mediante el aumento de los valores del pico y del valle de FEV1 de un paciente por encima de los valores del pico y del valle de FEV1 obtenidos cuando se administra placebo al paciente.

45 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 pico del paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 400 ml sobre el FEV1 basal del paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 450, 500 o 550 ml sobre el FEV1 basal. Más preferiblemente, en más de 600, 650, o 700 ml. Lo más
50 preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 750 o 800 ml sobre el FEV1 basal, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 pico de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 9%, sobre el FEV1
55 basal del paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 12%, 15% ó 18% sobre el FEV1 basal. Más preferiblemente, en más de 21% ó 24 %. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 27% sobre el FEV1 basal, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

5 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 valle de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 150 ml, sobre el FEV1 basal del paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 200, 250 o 300 ml sobre el FEV1 basal. Más preferiblemente, en más de 350, 400 o 450 ml. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 500, 550 o 600 ml sobre el FEV1 basal, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

10 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 valle de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 5%, sobre el FEV1 basal del paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 7%, 9% ó 11% sobre el FEV1 basal. Más preferiblemente, en más de 13%, 15% ó 17%. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 19%, 21% ó 23% sobre el FEV1 basal, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

15 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 pico de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 250 ml, sobre el FEV1 pico medido cuando se administra placebo al paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 300, 350 o 400 ml sobre el FEV1 pico del placebo. Más preferiblemente, en más de 450 o 500 ml. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 550 o 600 ml sobre el FEV1 pico del placebo, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

25 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 pico de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 7%, sobre el FEV1 pico medido cuando se administra placebo al paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 9%, 11% ó 13% sobre el FEV1 pico del placebo. Más preferiblemente, en más de 15% ó 17%. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 pico en más de 19% sobre el FEV1 pico del placebo, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

30 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 valle de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 100 ml, sobre el FEV1 valle medido cuando se administra placebo al paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 150, 200, 250, 300, ó 350 ml sobre el FEV1 valle del placebo. Más preferiblemente, en más de 400, 450, 500 ó 550 ml. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 580, 620 ó 660 ml sobre el FEV1 valle del placebo, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

40 Típicamente, el compuesto de la invención (administrado a las dosis apropiadas como una única dosis o en una inhalación continuada una o dos veces diarias) aumenta el FEV1 valle de un paciente (dependiendo de la intensidad de la enfermedad, de los valores basales de FEV1 y de la duración del tratamiento), en más de 3%, sobre el FEV1 valle medido cuando se administra placebo al paciente. Preferiblemente, la administración de un compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 5%, 7% ó 9% sobre el FEV1 valle del placebo. Más preferiblemente, en más de 11%, 13% ó 15%. Lo más preferiblemente, el compuesto de la invención aumenta el FEV1 valle en más de 17%, 19% ó 21% sobre el FEV1 valle del placebo, particularmente cuando se da en forma de una única dosis supramáxima.

45 Típicamente, el compuesto de la invención se administra por inhalación. El compuesto de la invención se administra preferiblemente por inhalación desde un inhalador o un nebulizador.

50 Típicamente, el compuesto de la invención está en una composición farmacéutica que comprende cualesquier excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y en forma de un polvo seco o una solución adecuados para inhalación.

55 Típicamente, el compuesto de la invención se administra a una cantidad por inhalación equivalente a una dosis nominal medida de 25 µg o menos, administrada con un inhalador de polvo seco. La expresión "dosis nominal medida" se refiere a la cantidad de sustancia de fármaco contenida en la cámara de medición del dispositivo de administración y normalmente se expresa como cantidad por inhalación. Tras el accionamiento, la sustancia farmacológica sale del dispositivo y está disponible para el paciente como una llamada "dosis emitida", que normalmente es menor que la dosis nominal medida, debido a la mecánica del dispositivo.

Típicamente, el compuesto de la invención se administra en forma de un tratamiento de una única dosis o en tratamientos continuados con una o más dosis diarias, preferiblemente de 1 a 4 dosis diarias, más preferiblemente de 1 a 2 dosis diarias, incluso más preferiblemente en forma de 1 dosis diaria.

5 Típicamente, el derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) se elige de (R,S) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

Preferiblemente, el derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) está presente en forma del enantiómero R.

Alternativamente, el derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) está presente en forma del enantiómero S.

10 Típicamente, el compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) como se define en esta memoria. Preferiblemente, el compuesto de la invención es una sal mesilato, mononapadisilato o heminapadisilato de un derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) como se define en esta memoria.

15 Preferiblemente, el derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I) se selecciona de una de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona heminapadisilato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona mesilato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Típicamente, el compuesto se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico.

El otro agente terapéutico es típicamente un corticosteroide, un agente anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE4.

20 Ejemplos de inhibidores adecuados de PDE4 son benafentrina dimaleato, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tielukast, tofimidilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, drotaverina hidrocloreto, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida (D-4418), 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina hidrocloreto (V-11294A), 6-[3-(N,N-Dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida hidrocloreto (GSK-256066), 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroxi-etil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-(3-(N-Ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il)-3-fluorobencil-4-il]ciclopropanocarboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, CDC-801, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Suppl. 45): Abst 2557).

35 Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, fluocinolona acetónido, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipedano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de Butixocort, RPR-106541, propionato de deprodonal, propionato de fluticasona, furoato 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, 21-Cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregneno-3,20-diona, Desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona y propionato de clobetasol.

45 Ejemplos de antagonistas adecuados de M3 (anticolinérgicos) son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, zamifenacina, revatropato, espatropato, NPC-14695, BEA-2108, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano (en particular, sales de acclidinio, más preferiblemente bromuro de acclidinio), sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonyloxi)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano, sales del éster endo-8-metil-8-azabencilciclo[3.2.1]oct-3-ílico de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabencilciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico de ácido 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-[2-oxo-2-(3-tienil)etil]pirrolidinio, trifluoroacetato de N-[1-(3-hidroxi-bencil)-1-metilpiperidin-3(S)-il]-N-[N-[4-(isopropoxycarbonil)fenil]carbamoil]-L-tirosinamida, UCB-

- 101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, yoduro de 3(R)-[4,4-Bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-feniletíl)pirrolidinio, bromuro de trans-4-[2-[hidroxi-2,2-(ditien-2-il)acetoxi]-1-metil-1-(2-fenoxietil)piperidinio de Novartis (412682), sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano y ésteres 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílicos, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.
- Agentes terapéuticos adicionales particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (en particular sales de aclidinio, preferiblemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast.
- Así, un aspecto de la invención proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria, y un corticosteroide para uso simultáneo, concurrente separado o secuencial en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria.
- También se proporciona un compuesto de la invención para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, en el que el compuesto de la invención se administra conjuntamente con un corticosteroide.
- También se proporciona un corticosteroide para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, por administración conjunta con un compuesto de la invención.
- Los corticosteroides particularmente preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.
- Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria, y un agente anticolinérgico y, opcionalmente, corticosteroide para uso simultáneo, concurrente separado o secuencial en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria.
- También se proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, en la que el compuesto de la invención se administra conjuntamente con un agente anticolinérgico y, opcionalmente, un corticosteroide.
- También se proporciona un agente anticolinérgico para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, por administración conjunta con un compuesto de la invención y, opcionalmente, un corticosteroide.
- Los agentes anticolinérgicos particularmente preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano y sales de 1-(2-feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano. Los corticosteroides opcionales se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.
- Otro aspecto más de la invención proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria, y un inhibidor de PDE4 y, opcionalmente, un corticosteroide y/o un agente anticolinérgico, para uso simultáneo, concurrente separado o secuencial en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria.
- También se proporciona un compuesto de la invención para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, en la que el compuesto de la invención se administra conjuntamente con un inhibidor de PDE4 y, opcionalmente, un corticosteroide, y/o un agente anticolinérgico.
- También se proporciona un inhibidor de PDE4 para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, por administración conjunta con un compuesto de la invención y, opcionalmente, un corticosteroide, y/o un agente anticolinérgico.
- Inhibidores de PDE4 particularmente preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en rolipram, roflumilast, cilomilast. Los corticosteroides opcionales se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona. Los agentes anticolinérgicos opcionales se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de

glicopirronio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano y sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

5 Una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria, y una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano y, opcionalmente, un corticosteroide y/o un inhibidor de PDE4 para uso simultáneo, concurrente separado o secuencial en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria.

10 También se proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria en el que el compuesto de la invención se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano y, opcionalmente, un corticosteroide y/o un inhibidor de PDE4.

15 También se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria por administración conjunta con un compuesto de la invención y, opcionalmente, un corticosteroide y/o un inhibidor de PDE4.

20 Otra realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria, y una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona y, opcionalmente, un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE4 para uso simultáneo, concurrente separado o secuencial en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria.

25 También se proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria, en el que el compuesto de la invención se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona y, opcionalmente, un agente anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE4.

También se proporciona inhibidor de PDE4 una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria por administración conjunta con un compuesto de la invención y, opcionalmente, un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE4.

30 Todavía otra realización de la invención proporciona un compuesto de la invención como se define en esta memoria, un corticosteroide, un agente anticolinérgico y un inhibidor de PDE4 para uso simultáneo, concurrente separado o secuencial en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano como se define en esta memoria.

35 Típicamente, el paciente padece un a enfermedad respiratoria, tal como asma o COPD, y/o una enfermedad que disminuye la función pulmonar.

40 Típicamente, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable son adecuadas para administración por inhalación y pueden comprender además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos, como se define en esta memoria. Sin embargo, es posible cualquier otra forma de aplicación tópica, parenteral u oral. La aplicación de formas de dosificación inhaladas realiza la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades o trastornos del pulmón.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el o los ingredientes activos con el vehículo. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando íntima y uniformemente el o los ingredientes activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformar el producto en la forma deseada.

El vehículo para una composición farmacéutica en forma de un polvo seco se elige típicamente de almidón o un azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa o glucosa. Se prefiere lactosa.

50 Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000.

Las composiciones farmacéuticas para inhalación se administran con la ayuda de inhaladores, tales como inhaladores de polvo seco, aerosoles o nebulizadores. El inhalador está configurado típicamente para administrar, tras el accionamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos, como se define en esta memoria.

El envase del compuesto de la invención en el inhalador puede ser adecuado para la administración de dosis unitaria o multidosis. En el caso de administración multidosis, el compuesto de la invención puede estar previamente medido o ser medido en uso.

5 El inhalador es típicamente un inhalador de una única dosis, un inhalador de dosis unitarias múltiples, o un inhalador de un dispositivo multidosis.

Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador.

10 Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: dispositivos de (a) dosis unitaria, (b) múltiples dosis unitarias y (c) multidosis.

15 Para inhaladores del primer tipo (a), las dosis unitarias han sido pesadas por el fabricante en pequeños recipientes, que en la mayoría de los casos son cápsulas de gelatina dura. Una cápsula tiene que extraerse de una caja separada o recipiente e insertarse en el área de recepción del inhalador. A continuación se tiene que abrir o perforar la cápsula con pasadores o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de la inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, se deberá retirar de nuevo la cápsula vacía del inhalador. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser dificultosa y laboriosa para algunos pacientes.

20 Otros inconvenientes relacionados con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos inhalables son (a) protección deficiente contra la captación de la humedad ambiental (b) problemas con la apertura o perforación si las cápsulas se han expuesto previamente a una humedad relativa extrema, que causa fragmentación o hendidura, y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para varios inhaladores que usan cápsulas, se ha descrito la expulsión incompleta (p.ej. Nielsen et al, 1997).

25 Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen depósitos giratorios con cámaras para cápsulas que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores (b) de múltiples dosis unitarias junto con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias en el suministro a un disco o en una tira.

30 Los inhaladores de blíster proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blíster, o separando la lámina de cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

35 Los dispositivos multidosis (c) no contienen cantidades pre-medidas del polvo que contiene el medicamento. Estos consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo documento EP0069715) o discos (por ejemplo documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que llenarse con el polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen émbolos de medida con un rebaje local o perimetral para desplazar un cierto volumen de polvo del recipiente a una cámara de administración o un conducto de aire (por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o placas deslizantes de medida como Novolizer SD2FL (de Sofotec), también conocidas como Genuair®, que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

La medición de dosis reproducibles es uno de los aspectos más importantes para los dispositivos multidosis.

50 La formulación de polvo tiene que presentar propiedades de flujo buenas y estables, ya que el llenado de las copas o cavidades dosificadoras están mayormente bajo la influencia de la fuerza de la gravedad.

Para inhaladores de dosis unitarias múltiples y de una única dosis recargables, la exactitud y la reproducibilidad de la medición de la dosis pueden ser garantizadas por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores multidosis pueden contener un número mucho más alto de dosis, mientras que el número de manipulaciones para cebar una dosis es generalmente menor.

55 Como la corriente de aire inspiratoria en los dispositivos multidosis suele ser directo a través de la cavidad que mide la dosis, y como los sistemas medidores de dosis masivos y rígidos de los inhaladores multidosis no pueden ser

agitados por esta corriente de aire inspiratoria, la masa de polvo simplemente entra desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, se necesitan medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, la adherencia del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración deben reducirse al mínimo y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin afectar a las dosis que quedan en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen envases de fármaco desechables que se pueden reponer después de haber tomado el número prescrito de dosis (p.ej. WO 97/000703). Para tales inhaladores multidosis semipermanentes, los requisitos para prevenir la acumulación de fármaco son aún más estrictos.

Los medicamentos para administración por inhalación deseablemente tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño óptimo de las partículas para su inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10 μ m, preferiblemente 2-5 μ m. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μ m generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo pueden disminuirse de tamaño por medios convencionales, p.ej., por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación en aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

Es difícil obtener una alta reproducibilidad de la dosis con polvos micronizados, debido a su mala capacidad de flujo y a la tendencia extrema a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas tendrán que ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan en el tracto respiratorio. Así, generalmente se emplea un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será habitualmente mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida, preferiblemente alfa lactosa cristalina monohidratada.

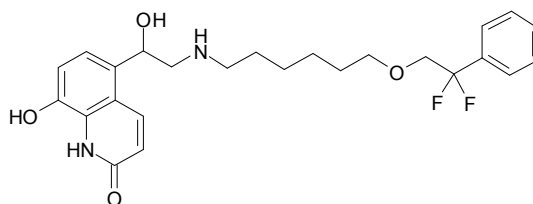
Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en nebulizadores, inhaladores de dosis medidas y aerosoles que funcionan a través de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. Tales atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

Estas formulaciones líquidas pueden contener generalmente un vehículo adecuado que puede ser, o bien un propelente para administración MDI, o agua para administración a través de un nebulizador. La formulación puede comprender componentes adicionales tales como conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, sorbato de potasio, alcohol bencílico); estabilizadores del pH (por ejemplo, agentes ácidos, agentes alcalinos, sistemas tampón); estabilizadores isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio); agentes tensioactivo y humectantes (por ejemplo, polisorbato, ésteres de sorbitán); y/o intensificadores de la absorción (por ejemplo, quitosán, ácido hialurónico, tensioactivos). La formulación también puede contener aditivos para mejorar la solubilidad de otros compuestos activos cuando se mezclan con la sal de la invención. Los intensificadores de la solubilidad pueden comprender componentes tales como ciclodextrinas, liposomas o co-disolventes tales como etanol, glicerol y propilenglicol.

Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de las sales activas de la presente invención en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000.

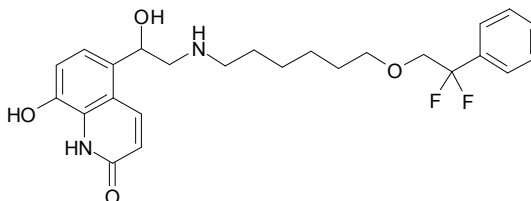
Generalmente, las composiciones en forma de aerosol presurizado se cargarán en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula medidora. Los botes pueden estar opcionalmente revestidos con un material plástico, p.ej. un polímero fluorocarbonado como se describe en W096/32150. Los botes pueden ajustarse en un accionador destinado a administración bucal.

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, es decir, un derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I),



en forma de un racemato, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano.

5 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto que es 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-hidroxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, es decir, un derivado de hidroxiquinolinona de fórmula (I),



I

10 en forma de un racemato, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la normalización de la función pulmonar, y en particular el FEV1, de un paciente humano.

Ejemplo 1

15 Estudio clínico en fase II: Un estudio cruzado, controlado con placebo y un comparador activo, aleatorio, doble ciego, doble simulado, estima la actividad, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis individuales de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona heminapadisilato por inhalación en pacientes asmáticos.

20 Métodos: Hombres con un diagnóstico de asma persistente débil a moderada, según se define en las directrices 2006 GINA, durante al menos 6 meses antes de la selección y con un FEV1 61-85% de los valores normales predichos (según Quanjer et al. 1993) se distribuyeron aleatoriamente a secuencias de tratamiento que comprendían la administración de una única dosis de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona heminapadisilato (a una dosis nominal medida de 25 microgramos en el dispositivo Ciclohale®), dos administraciones (en los puntos horarios 0 y 12 horas) de Salmeterol (a una dosis nominal medida de 50 microgramos en el dispositivo Ciclohale®) y placebo administrados todos ellos por medio de un inhalador de polvo seco. Las mediciones de la función pulmonar incluían (por espirometría) FEV1, PEF, FVC, FEF25-75, y (por pletismografía corporal) sGaw y Raw.

30 Resultados: 25 varones (de edades entre 18 y 70) tomaron parte en el estudio. 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (25 microgramos) claramente aumentó los valores promedio del pico y del FEV1 valle en comparación con placebo y salmeterol. Sorprendentemente, el aumento en el FEV1 valle promedio es estadísticamente significativo comparado con salmeterol, incluso cuando este compuesto se administró en dos dosis. Los datos descriptivos no corregidos obtenidos se indican en las tablas siguientes.

FEV1 pico

Tratamiento	FEV1 basal (antes de la dosis) (L)	FEV1 pico (L)	Incremento por encima del valor basal (mL)	Incremento por encima placebo (mL)
5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. (25 µg)	2,976	3,819	843	618
Salmeterol (50 µg)	2,854	3,521	667	442
Placebo	2,928	3,153	225	-----

FEV1 valle

Tratamiento	FEV1 basal (antes de la dosis) (L)	FEV1 valle (L)	Incremento por encima del valor basal (mL)	Incremento por encima placebo (mL)
5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. (25 µg)	2,976	3,642	666	718
Salmeterol (50 µg)	2,854	3,209	355	285
Placebo	2,928	2,924	- 004	-----

5

Esta normalización destacada de la función pulmonar, tal como muestran los valores de FEV1 anteriores, se observa a lo largo del periodo completo de 24 horas, como se indica en la Figura 1, y da como resultado efectos clínicamente relevantes. Se observan tendencias similares con PEF, FVC, FEF25-75, sGaw y Raw.

10

Conclusión: Una única dosis de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (25 microgramo) produce una broncodilatación de larga duración, sorprendentemente grande, con un rápido inicio de acción, lo que da como resultado una destacada normalización de la función pulmonar. Esto se demuestra por los altos valores de FEV1 obtenidos, que son significativamente más altos que los producidos por salmeterol.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino})-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, en forma de racemato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso por inhalación en la normalización de la función pulmonar de un paciente humano que padece asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), distrofia muscular, o reflujo gastroesofagal, en donde el paciente tiene un FEV1 antes de la administración del compuesto que es menor que 90% del FEV1 normal predicho de ese paciente y en donde el FEV1 normal predicho se calcula por medio de las fórmulas siguientes:
- 5 Hombres: $4,3 H - 0,029 A - 2,49$
- Mujeres: $3,95 H - 0,025 A - 2,6$
- 10 donde H = altura (metros) y A = edad (años)
2. Un compuesto que es 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino})-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, en forma de racemato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso por inhalación como terapia de mantenimiento en:
- 15 (a) un paciente respiratorio crónico que tiene un valor de FEV1 menor que el valor normal predicho, definido a continuación, siguiendo un tratamiento dos veces al día con 50 µg de salmeterol, en donde el FEV1 normal predicho se calcula por medio de las fórmulas siguientes:
- Hombres: $4,3 H - 0,029 A - 2,49$
- Mujeres: $3,95 H - 0,025 A - 2,6$
- donde H = altura (metros) y A = edad (años); o
- 20 (b) un paciente respiratorio crónico cuyo valor de FEV1 no aumenta en 200 ml o más después de una sola inhalación de 400 µg de salbutamol.
3. Un compuesto que es 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino})-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, en forma de racemato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso por inhalación como medicación de rescate en el tratamiento de una situación de emergencia respiratoria seleccionada de ataques severos de asma, broncoconstricción inducida por esfuerzo o reacciones anafilácticas.
- 25

