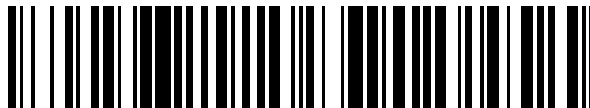


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 691**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2004 E 04766791 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1670482**

54 Título: **Uso de ciclesonida para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

16.09.2003 US 502984 P

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

02.04.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE**

72 Inventor/es:

**BETHKE, THOMAS;
ENGELSTAETTER, RENATE y
WURST, WILHELM**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 452 691 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

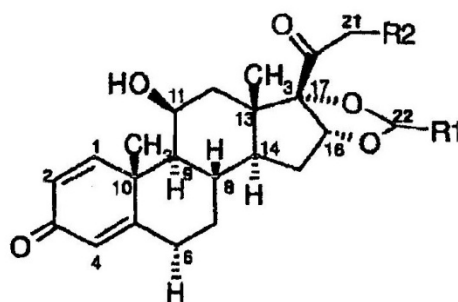
Uso de ciclesonida para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un nuevo uso de ciclesonida en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular el tratamiento de, a de, en particular, el tratamiento de niños asmáticos.

Antecedentes

La patente de EE.UU. 5482934 desvela ésteres del pregna-1,4-dieno-3,20-diona-16-17-acetal-21 y su uso en el tratamiento de procesos inflamatorios. Los compuestos presentan la estructura general:



Fórmula I

10 en la que R1 es 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, ciclohexilo o fenilo y R2 es acetilo o isobutanoílo. Ciclesonida es la DCI para un compuesto de fórmula I en que R1 es ciclohexilo y R2 es isobutanoílo con el nombre químico [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(Ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona.

15 La ciclesonida es un nuevo corticosteroide inhalado para el tratamiento del asma, que está experimentando evaluación clínica. La ciclesonida presenta una muy baja afinidad por el receptor de glucocorticosteroide pero se convierte fácilmente en el metabolito activo desisobutirilciclesonida por esterasas en el pulmón para proporcionar actividad local en el órgano diana. Esta activación tiene lugar por escisión del éster en la posición C21 de la ciclesonida. La afinidad de la desisobutirilciclesonida al receptor de glucocorticosteroide es aproximadamente 100 veces mayor que la de la ciclesonida. La ciclesonida sólo se absorbe moderadamente después de administración oral y presenta baja actividad sistémica. La concentración del fármaco en los pulmones es alta y el metabolismo por oxidadas hepáticas es muy alto, proporcionando al fármaco un periodo de semidescomposición en plasma bajo. La actividad sistémica de la ciclesonida es tres veces menor que la de la budesonida, pero la actividad anti-inflamatoria es mayor para la primera. Dent, G., Current Opinion in Investigational Drugs, 2.002, 3 (1), 78-83 y Mealy et al., Drugs of the Future 2.001, 26 (11), 1.033-1.039 datos de revisión disponibles para ciclesonida. Allen, D. B., Pediatric Pulmonology 33, 2.002, 208-220 informa sobre la seguridad de corticosteroides inhalados en niños.

25 Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado que las enfermedades respiratorias en niños se pueden tratar de manera muy eficaz y de manera muy segura por administración de ciclesonida a los niños con necesidad de la misma en una dosis de desde 20 a 200 μ g. En particular los efectos secundarios sistémicos asociados posiblemente a corticosteroides inhalados e intranasales tales como supresión de crecimiento en niños después de exposición a largo plazo se pueden reducir o evitar completamente. Es objeto de la invención, por lo tanto, el uso de ciclesonida, una sal, solvatos o derivado fisiológicamente funcional de los mismos, farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad respiratoria en un paciente, paciente que es un niño, al tiempo que se reduce o que se evita la supresión de crecimiento como el efecto secundario asociado a corticosteroides inhalados e intranasales y en el que el medicamento se administra a una dosis de 20 a 200 μ g de ciclesonida.

35 La ciclesonida (en la presente memoria también referida como ingrediente activo) es la DCI para un compuesto activo que tiene el nombre químico [11 β ,16 α -(R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona. La ciclesonida y su preparación se describen en la patente de EE.UU. 5482934. Según la invención, el nombre ciclesonida también incluye solvatos de ciclesonida, derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonida o solvatos de los mismos. Derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonida, que se pueden mencionar en relación a la presente invención, son preferiblemente derivados químicos de ciclesonida, que presentan una función fisiológica similar como ciclesonida o un metabolito activo de ciclesonida, por ejemplo el 21-hidroxiderivado de ciclesonida (de ahora en adelante también referido como desisobutirilciclesonida = des-CIC). El 21-hidroxicompuesto tiene el nombre químico 16 α ,17-(22R,S)-ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-diona-3,20-diona. Este compuesto y su preparación se desvelan en la patente internacional WO 94/22899. Según la invención, se entiende que el nombre "ciclesonida" significa no sólo el epímero

R puro del compuesto [11 β ,16 α]-16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona sino también mezclas de epímeros R/S en cualquier relación de mezcla deseada (esto es los compuestos [11 β ,16 α](R)-16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona y [11 β ,18 α](S)-16,17-(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona), prefiriéndose aquéllos que consisten esencialmente en epímeros R. Según la invención, esencialmente que consiste en epímeros R significa que la proporción de epímeros S en la mezcla es menor que o igual a 5%, preferiblemente menor que o igual a 1%.

La administración de ciclesonida en un intervalo de administración diario de desde 20 a 200 μ g a un niño aquejado de una enfermedad respiratoria da como resultado tratamiento y o profilaxis eficaz de la enfermedad respiratoria y evitar los efectos secundarios sistémicos tales como supresión de crecimiento que puede ocurrir en niños después de exposición a largo plazo a corticosteroides inhalados e intranasales.

Las dosis ejemplares en relación a la invención comprenden 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 ó 200 μ g de ciclesonida. Preferiblemente las dosis comprenden 40, 80 ó 160 μ g de ciclesonida. La dosis es preferiblemente una dosis diaria y se administra una vez o dos veces al día, preferiblemente una vez al día. Una dosis una vez al día se puede administrar a cualquier hora del día, por ej., por la mañana o preferiblemente por la noche. La administración de una dosis diaria de ciclesonida en el intervalo de desde 20 a 200 μ g es preferiblemente parte de un régimen de tratamiento continuo, preferiblemente un periodo de tratamiento de más de un día, en particular preferiblemente más de una semana, por ej., un periodo de tratamiento de dos semanas, un periodo de tratamiento de un mes, un periodo de tratamiento de un año o un periodo de tratamiento de por vida.

El paciente en relación a la invención es un niño. Niño en relación a la invención se refiere a un ser humano por debajo de dieciocho años, por ej., diecisiete años, quince años, diez años, nueve años, cinco años, dos años, etc. Preferiblemente, niño se refiere a un ser humano pre-pubescente y en particular a un ser humano de 6 a 12 años.

Se ha descrito la ciclesonida para uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Por lo tanto, las formulaciones de ciclesonida tienen uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades para las que se indica un glucocorticosteroide. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas a obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, asma nocturna, asma inducida por el ejercicio, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) (por ej., bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infección de las vías respiratorias y enfermedad de las vías respiratorias superiores (por ej., rinitis, tal como rinitis alérgica y estacional). En una realización preferida según la invención, las enfermedades respiratorias en relación a la invención se refieren a asma, preferiblemente asma leve a grave.

Las composiciones que comprenden ciclesonida (también referidas como formulaciones, medicamentos o composiciones farmacéuticas) incluyen las adecuadas para oral, parenteral incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular, intranasal, inhalación (incluyendo polvos de partículas finas o esprays que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores), rectal y tópica (incluyendo administración dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección y el trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de causar la unión de los ingredientes activos con el portador, que constituye uno o más ingredientes/excipientes accesorios. En general las formulaciones se preparan causando la unión de manera uniforme y de manera íntima del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

En una realización, se proporciona ciclesonida en una forma adecuada para inhalación. Las formulaciones para inhalación incluyen composiciones en polvo, que contendrán preferiblemente lactosa y composiciones en aerosol que se pueden formular, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados a partir de paquetes presurizados, con el uso de un propelente adecuado, por ej., 1, 1, 1, 2-tereafluoretano, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Una clase de propelentes, que se cree que presentan mínimos efectos de reducción de la capa de ozono en comparación con clorofluorocarbonos convencionales comprende hidrofluorocarbonos y se desvela una serie de formulaciones de aerosol medicinales usando dichos sistemas propelentes, por ejemplo, en la patente europea EP 0372777, las patentes internacionales WO 91/04011, WO 91/11173, WO 91/11495, WO 91/14422, WO 93/11743 y la patente europea EP-0553298. Estas aplicaciones se refieren todas a la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y pretenden resolver los problemas asociados al uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad asociados a las formulaciones farmacéuticas preparadas. Las aplicaciones proponen, por ejemplo, la adición de uno o más de los excipientes tales como codisolventes polares o agentes humectantes (por ej., alcoholes tales como etanol), alcanos, dimetil éter, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y no fluorados, ácidos carboxílicos tales como ácido oleico, polietoxilatos, etc.) o agentes volumétricos tales como un azúcar (véase por ejemplo la patente internacional WO 02/30394) y vehículos tales como ácido cromoglicólico y/o nedocromil que están contenidos en las concentraciones, que no son principios activos de manera terapéutica y de manera profiláctica (véase la patente internacional WO 00/07567). Para aerosoles en suspensión, los ingredientes activos se deberían micronizar de manera que se permita la inhalación de sustancialmente todos los ingredientes activos en los

pulmones con la administración de la formulación de aerosol, así los ingredientes activos tendrán un tamaño medio de partícula de menor que 100 micrómetros, deseablemente menor que 20 micrómetros y preferiblemente en el intervalo 0,7 a 10 micrómetros, por ejemplo, 1 a 5 micrómetros.

5 La patente internacional WO 98/52542 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclesonida o un compuesto relacionado y un propelente hidrofluorocarbonado, preferiblemente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos y codisolvente, preferiblemente etanol, en una cantidad eficaz para solubilizar ciclesonida y opcionalmente un tensioactivo. En una realización preferida, se administra ciclesonida en una composición según la patente internacional WO 98/52542.

10 La ciclesonida está presente en general en la formulación en una concentración, que permite la administración de una dosis de desde 20 a 200 µg. Dicha formulación comprende en general etanol en una cantidad eficaz para solubilizar la ciclesonida. El propelente incluye preferiblemente un hidrofluoroalqueno, en particular Propelente 134a, Propelente 227 o una mezcla de los mismos. En el caso de una mezcla la proporción de Propelente 134a a Propelente 227 está en general en un intervalo de 75:25 p/p a 25:75 p/p. Las formulaciones pueden contener
15 tensioactivo tal como ácido oleico, pero pueden estar también exentas de tensioactivo. Las formulaciones están preferiblemente exentas de otros excipientes.

Las formulaciones se pueden fabricar por preparación de un producto de concentración farmacológico de los ingredientes activos con etanol y añadiendo este producto de concentración al propelente pre-enfriado en un recipiente por lotes. Preferiblemente, se añade una disolución de la ciclesonida en el codisolvente al propelente pre-enfriado en un recipiente por lotes. Se llenan viales con la formulación resultante. Alternativamente, las formulaciones se pueden preparar por adición de la cantidad requerida de ingrediente activo en un vial de aerosol, engarzando una válvula en el vial e introduciendo una mezcla premezclada de propelente y etanol por la válvula. Se pone el vial en un baño de ultrasonidos para asegurar la solubilización de ciclesonida.

25 En otra realización, las composiciones preferidas para suministro de aerosol contienen el ingrediente activo en forma de material en forma de partículas y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o mezclas de los mismos como propelente. Dicha formulación comprende en general de 0,01 a 5% (p/p relativo al peso total de la formulación) de codisolvente polar, en particular etanol. En una realización preferida, no contiene nada o menos de 3% p/p de codisolvente polar, en particular etanol. Especialmente, las composiciones preferidas para suministro de aerosol consisten en ingrediente activo en forma de partículas y 1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-
30 heptafluoropropano o mezclas de los mismos como propelente y opcionalmente un tensioactivo (preferiblemente ácido oleico). En el caso de una mezcla la proporción de Propelente 134a a Propelente 227 está en general en un intervalo de 75:25 p/p a 25:75 p/p.

Las formulaciones se pueden preparar por adición de la cantidad requerida de ingrediente activo en un vial de aerosol, engarzando una válvula en el vial e introduciendo propelente u opcionalmente una mezcla pre-mezclada de
35 propelente y opcionalmente el codisolvente y tensioactivo a través de la válvula.

Los recipientes comprenden en general un envase capaz de resistir la presión de vapor del propelente, tal como frasco de plástico o de vidrio recubierto de plástico o un bote de metal, por ejemplo un bote de aluminio que opcionalmente se puede anodizar, recubrir de laca y/o recubrir de plástico, cuyo contenedor está dosificado con una válvula dosificadora. Los recipientes se pueden recubrir con un polímero fluorocarbonado como se describe en la
40 patente internacional WO 96/32150, por ejemplo, un co-polímero de poliétersulfona (PES) y poli-tetrafluoroetileno (PTFE). Otro polímero para recubrimiento que se puede considerar es FEP (etileno - propileno fluorado).

Las válvulas dosificadoras se diseñan para suministrar una cantidad medida de la formulación por activación e incorporan una junta para evitar la fuga de propelente a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como por ejemplo polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de
45 butadieno-acrilonitrilo negro y blanco, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas de elastómero termoplástico como se describe en la patente internacional WO 92/11190 y las válvulas que contienen caucho EPDM como se describe en la patente internacional WO 95/02650 pueden ser adecuadas. Las válvulas adecuadas están comercialmente disponibles de fabricantes conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ej., DF10, DF30, DF60), Bepak pic, RU (por ej., BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, RU (por ej., Spraymiser).

50 Los sellos de las válvulas, especialmente el sello de junta y también los sellos alrededor de la cámara dosificadora, se pueden fabricar de un material, que es inerte a y resiste a la extracción en el contenido de la formulación, especialmente cuando el contenido incluye etanol.

Los materiales de las válvulas, especialmente el material de fabricación de la cámara dosificadora, se pueden fabricar de un material, que es inerte a y resiste a la deformación por el contenido de la formulación, especialmente
55 cuando el contenido incluye etanol. Los materiales adecuados en particular para uso en la fabricación de la cámara dosificadora incluyen poliésteres por ej., poli(tereftalato de butileno) (PBT) y acetales, especialmente PBT.

Los materiales de fabricación de la cámara dosificadora y/o el vástago de la válvula pueden ser deseablemente fluorados, parcialmente fluorados o impregnados con sustancias que contienen flúor para resistir a la deposición de

fármaco.

Las válvulas, que están constituidas completamente o sustancialmente por componentes de metal (por ej., Spraymiser, 3M-Neotechnic), se prefieren especialmente para uso según la invención.

5 Se pueden formular sprays intranasales o gotas nasales con vehículos acuosos o no acuosos con o sin la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, conservantes o anti-oxidantes. Formulaciones acuosas adecuadas para ciclosonida para aplicación a mucosa se desvelan por ejemplo en las patentes internacionales WO 01/28562 y WO 01/28563.

10 En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende la ciclosonida en como un polvo seco, es decir la ciclosonida está presente en un polvo seco que comprende ciclosonida finamente dividida opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable finamente dividido, que está presente preferiblemente y puede ser uno o más materiales conocidos como portadores en composiciones para inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un portador especialmente preferido es lactosa, en particular en la forma del monohidrato. El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico o en ampollas, para uso en un dispositivo para inhalación de polvo seco, preferiblemente en unidades de dosificación de la ciclosonida junto con el portador en cantidades para llevar el peso total de polvo en cada cápsula a de 5 mg a 50 mg. Alternativamente, el polvo seco puede estar contenido en un depósito de un dispositivo para inhalación de polvo seco multi-dosis. Las cápsulas y los cartuchos de, por ejemplo gelatina, o ampollas de por ejemplo hoja fina de aluminio laminada, para uso en un inhalador o aislante se pueden formular que contengan una mezcla de polvo de los ingredientes activos y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, preferiblemente lactosa. En este aspecto, el ingrediente activo se microniza convenientemente de manera que permita la inhalación de sustancialmente todos los ingredientes activos en los pulmones en la administración de la formulación de polvo seco, así el ingrediente activo tendrá un tamaño de partícula de menor que 100 μm , deseablemente menor que 20 μm y preferiblemente en el intervalo 1 a 10 μm . El portador sólido, en el caso de que esté presente, tiene en general un diámetro de partícula máximo de 300 μm , preferiblemente 200 μm y tiene convenientemente un diámetro medio de partícula de 40 a 100 μm , preferiblemente 50 a 75 μm . El tamaño de partícula del ingrediente activo y el de un portador sólido en el caso de que esté presente en composiciones en polvo seco, se pueden reducir al nivel deseado por métodos convencionales, por ejemplo por trituración en un molino de chorro de aire, molino de bolas o molino vibrador, micro-precipitación, secado por pulverización, liofilización o recristalización de medio supercrítico.

20 En el caso de que la forma inhalable de la composición de la invención sea la forma de material en forma de partículas finamente dividido, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco de una cápsula o ampolla que contiene una unidad dosificadora del polvo seco o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis. Dichos dispositivos de inhalación de polvo seco son conocidos en la técnica. Ejemplos que se pueden mencionar son Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los dispositivos para inhalación de polvo seco desvelados en las patentes europeas EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

35 Las formulaciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar por filtración o calentamiento en un autoclave. Las tecnologías adecuadas para este tipo de administración son conocidas en la técnica. Como un ejemplo se tiene que mencionar la tecnología Mystic® (véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. 6397838, 6454193 y 6302331).

40 Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis farmacéutica eficaz, como se refirió anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Así, en el caso de formulaciones diseñadas para suministro por aerosoles presurizados de dosis medida, una activación del aerosol puede suministrar la mitad de la cantidad terapéuticamente eficaz de manera que son necesarias dos activaciones para suministrar la dosis terapéuticamente eficaz.

45 Se debería entender que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión. Además, las formulaciones reivindicadas incluyen bioequivalentes como se define por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos sin restringirla.

Ejemplos

Ejemplo 1: Inhalador de Dosis Medida de Ciclosonida (HFA-MDI)

55 Se proporciona ciclosonida como producto farmacéutico que comprende un vial de aerosol provisto de una válvula dispensadora y que contiene la siguiente formulación:

ES 2 452 691 T3

Ciclesonida	1.000 mg/ml
Etanol	94.800 mg/ml
P134a	1.090,200 mg/ml

Ejemplo 2: Estudio Clínico en Niños con Asma.

Se realizó el presente estudio para determinar los efectos de la ciclesonida en dosis destinadas al uso en niños sobre la velocidad de crecimiento de las extremidades inferiores y función HPA en niños con asma leve.

5 Métodos: En un estudio cruzado de 4 periodos, controlado con placebo, aleatorizado, de doble ciego, 24 niños, de 6 a 12 años de edad, recibieron ciclesonida 40, 80 y 160 µg o placebo vía HFA-MDI una vez al día por la noche. Cada periodo de tratamiento de 2 semanas fue seguido por un periodo de lavado de 2 semanas. Se realizó knemometría al comienzo y al final de cada periodo de tratamiento. Los niveles de cortisol en orina durante la noche a las 12 h se midieron al final de cada periodo de tratamiento.

10 Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en velocidades de crecimiento de las extremidades inferiores entre cualquiera de los tratamientos de ciclesonida y placebo; las velocidades de crecimiento de las extremidades inferiores fueron 0,412 mm/semana (placebo), 0,425 mm/semana (ciclesonida 40 µg), 0,397 mm/semana (80 µg), 0,370 mm/semana (160 µg). No hubo efecto de respuesta a la dosis estadísticamente significativo. Asimismo, no se encontró diferencia entre los diversos tratamientos y no se encontró dependencia de la dosis para cortisol urinario libre ajustado para creatinina. Todos los tratamientos se toleraron bien.

15 Conclusiones: La velocidad de crecimiento de las extremidades inferiores a corto plazo y la función del eje HPA de niños pre-pubescentes con asma leve no se ven afectadas por el tratamiento con ciclesonida en un intervalo de administración destinado al uso en niños.

20 Aunque se ha descrito la invención en términos de formulaciones e ingredientes preferidos, se entenderá que éstos no se destinan a ser limitantes. Al contrario, los expertos en la materia entenderán que se pueden incluir diversos ingredientes opcionales, tales como agentes saborizantes, conservantes, ingredientes activos adicionales y similares, mientras se incorpora aún la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de ciclesonida, una sal, solvatos o derivado fisiológicamente funcional de los mismos, farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad respiratoria en un paciente, paciente que es un niño, mientras se reduce o se evita la supresión de crecimiento como el efecto secundario asociado a corticosteroides inhalados e intranasales y en el que el medicamento se administra a una dosis de 20 a 200 µg de ciclesonida.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el niño es un ser humano pre-pubescente.
3. Uso según la reivindicación 1, en el que el niño es un ser humano de 6 a 12 años.
- 10 4. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra a una dosis de 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 ó 200 µg de ciclesonida.
5. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra a una dosis de 40, 80, 160 µg de ciclesonida.
6. Uso según la reivindicación 1, en el que la dosis es una dosis diaria en un régimen de tratamiento continuo.
- 15 7. Uso según 6, en el que el periodo de tratamiento es más de un día.
8. Uso según la reivindicación 7, en el que el periodo de tratamiento es más de una semana.
9. Uso según la reivindicación 1, que no tiene efecto sobre la velocidad de crecimiento del paciente.
10. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende un portador farmacéuticamente aceptable y/o uno o más excipientes.
- 20 11. Uso según la reivindicación 1, en el que la ciclesonida se selecciona del grupo de: [11β,16a-(R)]-16,17-[[Ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, [11β,16α(S)]-16,17-[[Ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, [11β,16α(R,S)]-16,17-[[Ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, 16α,17-(22R)-Ciclohexilmetilendioxi-11β,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 16α,17-(22S)-Ciclohexilmetilendioxi-11β,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona y 16α,17-(22R,S)-Ciclohexilmetilendioxi-11β,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.
- 25 12. Uso según la reivindicación 1, 4 ó 5, en el que la dosis es una dosis diaria administrada una vez al día.
13. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento es adecuado para administración por inhalación.
- 30 14. Uso según la reivindicación 13, en el que la composición es una formulación de aerosol farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclesonida y un propelente hidrofluorocarbonado, preferiblemente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos y codisolvente en una cantidad eficaz para solubilizar ciclesonida y opcionalmente un tensioactivo.
15. Uso según la reivindicación 14, en el que el codisolvente es etanol.
- 35 16. Uso según la reivindicación 13, en el que la composición es una formulación de aerosol farmacéutica que comprende partículas de ciclesonida en una cantidad terapéuticamente eficaz y un propelente hidrofluorocarbonado, preferiblemente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos y 0,01 a 5% p/p basado en propelente de codisolvente polar y opcionalmente un tensioactivo.
17. Uso según la reivindicación 13, en el que la composición es un polvo seco y el portador es un sacárido.
18. Uso según la reivindicación 13, en el que el portador es lactosa monohidratada.
- 40 19. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona del grupo de: asma, asma nocturna, asma inducida por el ejercicio, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), bronquitis crónica y sibilante, enfisema, infección de las vías respiratorias y enfermedad de las vías respiratorias superiores, rinitis, rinitis alérgica y estacional.
20. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria es asma leve o moderada.
- 45 21. Uso según la reivindicación 1, en el que la ciclesonida consiste esencialmente en epímero R.
22. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento es un espray intranasal o gotas nasales.

23. Uso según la reivindicación 22, en el que el medicamento es una formulación acuosa para aplicación a mucosa.

24. Uso según la reivindicación 22, en el que el medicamento se formula con vehículos no acuosos.

25. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria es rinitis.

26. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria es rinitis alérgica.

5 27. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria es rinitis alérgica estacional.

28. Uso según la reivindicación 1, en el que el niño es un ser humano por debajo de la edad de dieciocho años.

29. Uso según la reivindicación 1, 4 ó 5, en el que la cantidad de ciclesonida administrada es una dosis diaria.

30. Uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad respiratoria es asma y en el que la dosis de la composición se administra una vez al día y comprende 40, 80 ó 160 µg de ciclesonida.

10