

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 139**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2003 E 03817895 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1658063**

54 Título: **Combinaciones ventajosas para la inhalación de nacistelina y broncodilatadores**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2014

73 Titular/es:

**GALEPHAR M/F (100.0%)
39, RUE DU PARC INDUSTRIEL
6900 MARCHE-EN-FAMENNE, BE**

72 Inventor/es:

**VANDEBIST, FRANCIS;
BAUDIER, PHILIPPE y
DEBOECK, ARTHUR**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 471 139 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

Combinaciones ventajosas para la inhalación de nacistelina y broncodilatadores.

5 Antecedentes de la invención

Las enfermedades respiratorias crónicas más importantes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y la fibrosis quística (FQ).

10 La definición de la EPOC que aparece en el Merck Manual of Diagnosis and Therapy, publicado por Merck Research Laboratories, una división de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE. UU., decimoséptima edición, 1999, es la siguiente:

15 Enfermedad caracterizada por bronquitis crónica o enfisema y obstrucción del flujo aéreo, que suele ser progresiva, puede ir acompañada de hiperreactividad de las vías respiratorias y puede ser reversible en parte.

20 Por otro lado, el asma se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias, que se manifiesta por la hiperreactividad de las vías respiratorias a una variedad de estímulos y por la obstrucción de las mismas, que es reversible espontáneamente o como respuesta al tratamiento; la reversibilidad puede ser incompleta en algunos pacientes.

25 La fibrosis quística es otra enfermedad inflamatoria crónica, que se define de este modo: Enfermedad hereditaria de las glándulas exocrinas, que afecta fundamentalmente a los aparatos digestivo y respiratorio, y que suele caracterizarse por EPOC, insuficiencia pancreática exocrina y niveles excesivamente altos de los electrolitos del sudor.

Los diversos términos que se utilizan para cuantificar las funciones pulmonares se describen a continuación (Quanjer y otros, Eur. Respir. J., 1993, 6, supl. 16, 5-40, Official Statement of the European Respiratory Society).

30 Capacidad vital forzada (CVF): es el volumen de gas expelido durante una expiración realizada de la forma más forzada y completa posible a partir de una inspiración completa.

Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1): es el volumen de gas exhalado en un segundo desde el inicio de la maniobra de capacidad vital forzada.

35 Flujo espiratorio máximo (FEM): es el flujo máximo durante una maniobra de capacidad vital espiratoria forzada a partir de una posición de inspiración completa.

40 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluye bronquitis crónica y enfisema, aumenta constantemente de frecuencia, posiblemente debido al hábito de fumar, el aumento de la contaminación del aire y el envejecimiento continuo de la población.

45 Prevalencia: en el Global Burden of Disease Study, un estudio llevado a cabo bajo los auspicios de la OMS y del Banco Mundial, la prevalencia mundial de la EPOC en 1990 se estimó en 9,34/1.000 en los hombres y en 7,33/1.000 en las mujeres. Sin embargo, estas estimaciones incluyen todas las edades y subestiman la verdadera prevalencia de la EPOC en adultos. La prevalencia de la EPOC es más alta en los países donde el consumo de cigarrillos ha sido o sigue siendo muy habitual, mientras que es más baja en los países donde fumar es menos habitual o el consumo total de tabaco por individuo es bajo.

50 Morbilidad: los limitados datos de que se dispone indican que la morbilidad debida a la EPOC aumenta con la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres; la EPOC es responsable de una parte significativa de las visitas al médico, de los ingresos en el servicio de urgencias y de las hospitalizaciones.

55 Mortalidad: actualmente, la EPOC es la cuarta causa principal de muerte en el mundo, y se pueden predecir nuevos aumentos de la prevalencia y la mortalidad debidas a esta enfermedad en las próximas décadas. En los EE.UU, las tasas de mortalidad por EPOC son muy bajas entre las personas menores de 45 años, pero a partir de esta edad aumentan con los años y la EPOC se convierte en la cuarta o quinta causa de muerte entre los mayores de 45.

60 La EPOC se caracteriza por el edema de la membrana mucosa que recubre las paredes interiores del árbol traqueobronquial. Cuando la mucosa acumula una cantidad anormal de líquido, el profuso y espeso líquido seroso que se excreta puede afectar gravemente a la ventilación en los alvéolos. Las mucosidades se resisten a desplazarse por las paredes del árbol traqueobronquial, cosa que normalmente ocurre de manera eficiente gracias a los cilios de las vías respiratorias. En consecuencia, el líquido seroso puede formar tapones de moco que pueden bloquear los alvéolos o toda una vía respiratoria, privando así de aire rico en oxígeno a zonas enteras del pulmón.

65

Los tapones de moco del árbol traqueobronquial pueden bloquear solo parcialmente el flujo de aire a través de los bronquiolos. Este bloqueo parcial puede generar un flujo turbulento de aire, que forma burbujas en la superficie de la mucosa. Cuando se han formado suficientes burbujas, se convierten en espuma, que puede obstruir las vías respiratorias y disminuir drásticamente la respiración de los capilares pulmonares.

5 Con frecuencia, la obstrucción de los bronquios y bronquiolos que se observa en la EPOC es un síntoma muy incapacitante. Se ha ensayado una amplia variedad de compuestos, entre los que se incluyen metilxantinas orales, agonistas beta-adrenérgicos orales e inhalados, cromoglicato sódico inhalado, anticolinérgicos inhalados y corticoesteroides orales e inhalados. A pesar de la existencia de estas herramientas terapéuticas, un gran número
10 de pacientes no responden a estos medicamentos o dejan de responder tras un período prolongado de tratamiento. La EPOC va siempre acompañada por un estrés oxidativo importante, provocado por un desequilibrio oxidantes/antioxidantes, un exceso de oxidantes y/o un agotamiento de los antioxidantes. Se cree que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la patogénesis de varias enfermedades pulmonares, no sólo a través de efectos perjudiciales directos, sino por su participación en los mecanismos moleculares que controlan
15 la inflamación pulmonar. Varios estudios han puesto de manifiesto un aumento de la carga de oxidantes y, por consiguiente, un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en los espacios aéreos, el aliento, la sangre y la orina de fumadores y pacientes con EPOC. La presencia de estrés oxidativo tiene consecuencias importantes para la patogénesis de la EPOC. Entre éstas se incluyen la inactivación oxidativa de las antiproteinasas, las lesiones epiteliales de los espacios aéreos, un mayor secuestro de neutrófilos en la microvasculatura pulmonar y la expresión génica de mediadores proinflamatorios. En lo que respecta a este último factor, el estrés oxidativo participa en el
20 aumento de la inflamación que se produce en los fumadores y pacientes con EPOC, a través de la activación de factores de transcripción sensibles a redox, tales como el factor nuclear kB y la proteína activadora 1, que regulan los genes de los mediadores proinflamatorios y la expresión génica antioxidante protectora.

25 El asma es la forma más común de enfermedad broncoconstrictora, y es completamente diferente de la EPOC. Desde el punto de vista patológico, el asma implica la constricción de los bronquiolos, la hipertrofia de los músculos de los bronquiolos y una infiltración característica de eosinófilos.

30 El asma es la tercera causa de hospitalización evitable en los Estados Unidos. Se producen aproximadamente 470.000 hospitalizaciones y más de 5.000 muertes al año por asma. Provoca episodios recurrentes de tos, sibilancias, opresión en el pecho y dificultad respiratoria. Los ataques de asma pueden ser potencialmente mortales. Dichos ataques pueden prevenirse. El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. Las vías respiratorias con inflamación crónica son hipersensibles; se obstruyen y el flujo de aire se ve limitado (por broncoconstricción, tapones de moco y aumento de la inflamación) cuando las vías respiratorias se exponen a
35 diversos estímulos o desencadenantes.

Entre los desencadenantes comunes del asma (es decir, los factores que la empeoran) se incluyen las infecciones víricas; los alérgenos, tales como los ácaros del polvo (en camas, alfombras y muebles tapizados), los animales con pelo, las cucarachas, los pólenes y los mohos; el humo del tabaco; la contaminación del aire, el ejercicio; las experiencias emocionales fuertes; los irritantes químicos y los fármacos (aspirina y beta-bloqueadores).

40 Los ataques de asma (o exacerbaciones) son episódicos, pero la inflamación de las vías respiratorias está presente de forma crónica. El asma es una alteración crónica que requiere tratamiento a largo plazo. Para muchos pacientes, esto significa tomar medicación preventiva todos los días.

45 El asma puede evolucionar con el tiempo. Puede ser leve, moderada o grave; los ataques de asma pueden ser potencialmente mortales. La gravedad del asma varía entre individuos y puede cambiar en un mismo individuo a lo largo del tiempo. Las decisiones terapéuticas se toman en función de la gravedad.

50 En conclusión, es evidente que las enfermedades inflamatorias crónicas de los pulmones, como la EPOC y el asma, presentan simultáneamente una inflamación y/o fenómenos de oxidación importantes del tejido pulmonar y una broncoconstricción significativa, lo que dificulta mucho la respiración de los pacientes. Actualmente no existe ningún tratamiento farmacéutico eficiente para tratar todos los síntomas al mismo tiempo.

55 Ya se han concedido varias patentes relacionadas con el tratamiento de la EPOC u otras enfermedades de las vías respiratorias.

60 La patente US nº 6.153.187 describe un método de tratamiento de un paciente que presenta acumulación de mucoide, material mucopurulento o purulento con glucosaminoglucanos, comprendiendo dicho método la etapa de administrar, por lo menos, una enzima de degradación de glucosaminoglucanos al paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz a fin de reducir, por lo menos, uno de los siguientes factores: la viscoelasticidad del material, la infectividad de los patógenos y la inflamación.

65 La patente US nº 5.969.421 describe un método para prevenir la muerte celular, comprendiendo dicho método la aplicación tópica simultánea de ACC y levulosa como aplicación en una cantidad eficaz para provocar una acción sinérgica que protege las células y presenta daños celulares causados por diversos agentes. Preparación

farmacéutica que comprende una combinación de ACC y levulosa.

La patente WO 9635452 describe una composición farmacéutica útil en el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias. Dicha composición comprende los siguientes ingredientes activos: (a) acetilcisteína, carbocisteína, erdosteína o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y (b) un agonista beta 2, por ejemplo salbutamol, terbutalina; y (c) un expectorante, por ejemplo guaifenesina, citrato de sodio, cloruro de amonio.

La patente WO 0010598 describe un método de tratamiento de la hipersecreción de moco, el factor causal de la EPOC, el asma y otras afecciones clínicas que comprenden la EPOC, que comprende la administración de un compuesto que inhibe la exocitosis en las células secretoras de moco o las neuronas que controlan o dirigen la secreción de moco.

Algunas invenciones describen la combinación de un β 2-mimético con un corticoesteroide inhalado para el tratamiento del asma y la EPOC. Son ejemplos de dichas invenciones la EP416950, que describe la combinación de salmeterol con beclometasona; la EP416951, que se refiere a la combinación de salmeterol con fluticasona, o la US 5674860, que se refiere a combinaciones de formoterol y budesonida.

El N-acetilcisteinato de L-lisina (también llamado nacistelina o NAL) (patente US nº 4.847.282) es un ingrediente activo eficaz en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la fibrosis quística (FQ) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aunque no se limita a las mismas (Am. J. Respir. 2000, 161(3) - A72, pediatric pulmonology 22, 161-166 (1996), Free Rad. Biol. Med. 2002, 32(6), 492-502). De hecho, el NAL es una sal de acetilcisteína (ACC) soluble en agua ampliamente utilizada como mucolítico. Diversos experimentos han demostrado que el NAL presenta varias ventajas sobre la ACC. La más importante es su pH casi neutro ($\text{pH} \pm 6,5$), lo que hace que sea posible su administración por vía inhalatoria sin observarse broncoespasmos, al contrario de lo que ocurre con la ACC, que presenta un pH ácido ($\text{pH} \pm 2,2$) que puede provocar broncoespasmos reflejos. Esta propiedad permite la administración segura del NAL a pacientes por inhalación a través de toda la tecnología de inhalación existente, esto es: nebulización, inhaladores de dosis medida (IDM) o inhaladores de fármacos en polvo, sin necesidad de ningún agente tamponador (Eur. Respir. J., 1994, 7(1), 8187).

El N-acetilcisteinato de L-lisina (n.º CAS 89344-48-9) fue patentado hace varios años (patente US nº 4.847.282, "Mucolytic acetylcysteinate salts"). El principio de la invención era la síntesis de una sal de acetilcisteína soluble en agua, que consistía en productos de reacción de la acetilcisteína, por lo menos, con un aminoácido básico seleccionado preferentemente dentro del grupo que comprende arginina, lisina, histidina, ornitina y glicina. Se han llevado a cabo diversos experimentos para demostrar que el NAL presenta varias ventajas sobre la ACC, su molécula madre. La ventaja más importante es que el NAL tiene un pH casi neutro de NAL ($\text{pH} = 6,5$), lo que hace que sea posible su administración por vía inhalatoria sin observarse efectos secundarios (broncoespasmos), al contrario de lo que ocurre con la ACC, que es ácida ($\text{pH} 2,2$). Esto permite la administración segura del NAL por inhalación a través de todas las formas galénicas disponibles para esta vía, como por ejemplo nebulización, inhaladores de dosis medida (IDM) e inhaladores de polvo seco (IPS).

El documento EP-A-0876 814 describe la utilización de N-acetilcisteinato de L-lisina (NAL) como agente mucolítico único en un inhalador de polvo seco (IPS) para el tratamiento de la fibrosis quística o de enfermedades respiratorias obstructivas crónicas.

Se han llevado a cabo varios experimentos para evaluar las propiedades mucolíticas, antioxidantes y antiinflamatorias del NAL en comparación con la ACC. También es importante mencionar que el NAL es activo a dosis más bajas que la ACC, lo que hace posible su administración por inhalación a través de dispositivos inhaladores portátiles (dispositivos IPS o IDM).

Este hecho también facilita mucho la administración para el paciente y, por consiguiente, el cumplimiento del tratamiento, ya que no es necesaria la utilización de un molesto nebulizador, que requiere un tiempo de administración de entre 10 y 30 minutos, algo difícil de aceptar para los pacientes ambulatorios, como es el caso de la mayoría de pacientes con EPOC o asma. Cuando el NAL se formula como inhalador de polvo seco utilizando un dispositivo de cápsula, el tiempo medio de administración para el paciente está comprendido entre 30 y 60 segundos.

La posibilidad de utilizar un dispositivo muy cómodo y que permite alcanzar una elevada deposición pulmonar del NAL también resulta muy ventajosa para el tratamiento de una enfermedad ambulatoria como la EPOC y el asma.

En el pasado, se ha demostrado que el NAL presenta, sorprendentemente, una actividad mucolítica y antioxidante superior a la de la ACC (Vanderbilt y otros, *Arzneim-Forschung/Drug Research* (II) n.º 8, 1996, Nagy y otros, *Pulmonary Pharmacology 2 Therapeutics* (1997) 10, 287-292, Gillissen y otros, *Respiratory Medicine* (1997), 91, 159-168, Tomkiewicz y otros, *Pulmonary Pharmacology* (1995) 8, 259-265, Marriott y otros, *Eur. Resp. J.*, 6 (supl. 17), 438 (5) (abstract), 1993.

Con respecto a algunas propiedades (mucolítica), tenemos explicación para la superioridad del NAL, mientras que

para otros efectos (antioxidante y antiinflamatorio), sólo podemos plantear hipótesis sobre el posible modo de acción de la molécula.

5 Las propiedades mucolíticas, antioxidantes y antiinflamatorias del NAL dan lugar a una mejoría clínica significativa de los pacientes. Por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística se ha demostrado que la administración de NAL puede disminuir significativamente el número y la gravedad de las exacerbaciones pulmonares en comparación con un placebo.

10 El tratamiento con broncodilatadores se aplica ampliamente en las enfermedades respiratorias crónicas. Pueden actuar a través de diversos mecanismos, pero todos ellos dan lugar a la dilatación de las vías respiratorias del sistema respiratorio, lo que provoca una mejora de las funciones pulmonares del paciente, tales como la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y el flujo espiratorio máximo (FEM). Hay dos clases principales de broncodilatadores: los simpaticomiméticos, incluidos los β 2-miméticos de acción corta y de acción prolongada, y los anticolinérgicos.

15 Entre los β 2-miméticos de acción corta se incluyen el salbutamol, la terbutalina, le fenoterol, el pirbuterol o el tulobuterol. Todos los ingredientes activos citados se pueden utilizar en forma de base o de sal farmacéuticamente aceptable. Entre los β 2-miméticos de acción prolongada se incluyen el formoterol y el salmeterol. Todas las moléculas se pueden utilizar en forma de base o de sal farmacéuticamente aceptable. Entre los fármacos anticolinérgicos se incluye el tiotropio.

20 El documento Worth H. y otros (Pneumologie, vol. 56, n.º 11, 20 de noviembre de 2002, páginas 704-738) describe la utilización de broncodilatadores de larga duración solos, por ejemplo el salmeterol, el formoterol y el tiotropio, para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

25 En general, los broncodilatadores se utilizan en el asma y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, pero se pueden administrar en casi todas las enfermedades inflamatorias del pulmón.

30 El documento ZA-A-9400155 da a conocer la combinación de N-acetilcisteína (ACC) con un broncodilatador de acción corta para mejorar la eliminación de la secreción bronquial a través de la doble acción de la broncodilatación y la reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas. Sin embargo, la eficacia de la composición dual de dicha solicitud no es suficiente para tratar la EPOC, por lo que resulta muy deseable obtener composiciones que mejoren la eficacia de estas composiciones, en particular, que aumenten la profundidad de penetración de la composición de IPS para tratar la EPOC y el asma a la vez que se previene un ataque agudo, que puede poner en peligro la vida de un paciente con EPOC.

Sector de la invención

40 Las enfermedades respiratorias crónicas implican mecanismos complejos y requieren la administración de diferentes tipos de tratamiento a los pacientes, entre ellos antibióticos, corticoesteroides, broncodilatadores y mucolíticos. El sector de la presente invención consiste en dar a conocer un tratamiento ventajoso, eficiente y seguro de dichas enfermedades mediante la administración de una composición farmacéutica de polvo seco, tal como se define en el presente documento. En las reivindicaciones adjuntas se dan a conocer combinaciones ventajosas.

45 La presente invención se define en las reivindicaciones independientes adjuntas. Las formas de realización preferentes se definen en las reivindicaciones adjuntas.

50 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que el NAL y un agente broncodilatador con una duración de acción muy prolongada y que sólo tiene que ser administrado una vez al día, que es el fármaco anticolinérgico tiotropio o un β 2-mimético de acción prolongada, se pueden combinar ventajosamente para ser utilizados por inhalación en el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas como la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma. La expresión "fármaco anticolinérgico con duración de acción prolongada" se refiere a fármacos que sólo necesitan administrarse una vez al día; generalmente, un β 2-mimético de acción prolongada debe administrarse dos veces al día.

55 El NAL tiene una duración de acción que hace que sea posible su administración entre 1 y 4 veces al día. La clase de moléculas broncodilatadoras adecuadas para la presente invención incluye moléculas con una duración de acción muy prolongada, que sólo deben administrarse una vez al día (tiotropio), pero también β 2-miméticos de acción prolongada, que habitualmente se administran dos veces al día, como el formoterol y el salmeterol. Por consiguiente, el NAL se puede combinar en una única forma farmacéutica con los broncodilatadores de larga duración, tal como se define en las reivindicaciones. El NAL y los broncodilatadores de larga duración, tal como se definen en las reivindicaciones, ofrecen modos de acción complementarios que hacen que su administración sea particularmente ventajosa para los pacientes. De hecho, el NAL, a través de su actividad mucolítica, puede permitir que el broncodilatador se deposite más profundamente tras la inhalación en los pulmones, es decir en su tejido diana, los bronquios y los bronquiolos, lo que proporciona una mayor eficacia del agente broncodilatador. Por otro lado, mediante su acción dilatadora de las vías respiratorias, el agente broncodilatador permite que el NAL también

se deposite profundamente en los pulmones, con lo que se garantiza una acción antiinflamatoria y antioxidante óptima del NAL a lo largo de todo el sistema respiratorio.

5 Con esta terapia de combinación se pueden preparar medicamentos que proporcionan una mejora significativa de la función pulmonar. En otro aspecto, aplicando la terapia de combinación según la presente invención, se pueden preparar medicamentos que proporcionan un mayor control de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, o una reducción de la exacerbación de dichas enfermedades. En otro aspecto, utilizando composiciones según la presente invención, se pueden preparar medicamentos que pueden utilizarse a demanda en el tratamiento de rescate de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, o que reducen o eliminan la necesidad de tratamiento con medicamentos de rescate de acción corta, tales como el salbutamol o la terbutalina; de este modo, los medicamentos basados en las composiciones según la presente invención facilitan el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias con un único medicamento.

10 La combinación que permite una administración dos veces o una vez al día se prefiere a las combinaciones que requieren más administraciones, ya que aumentan la comodidad y el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. El NAL y el broncodilatador se pueden administrar de forma simultánea, separada o secuencial. La combinación de NAL y agente broncodilatador se puede formular como un inhalador de fármaco en polvo (IPS).

15 Para una mayor comprensión del tipo de combinación al se refiere la presente invención, en lo sucesivo se utilizará la letra (A) para designar la nacistelina y la letra (B) para designar el agente broncodilatador, que es (i) tiotropio o (ii) un β 2-mimético de acción prolongada. La presente invención se refiere a la administración del medicamento o composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente, es decir con (A) y (B) mezclados por inhalación, es decir, que la mezcla de (A) y (B) se encuentra en forma inhalable.

20 La forma inhalable es un polvo seco, es decir que (A) y (B) están presentes en un polvo seco finamente dividido que comprende (A) y (B), opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable finamente dividido, que preferentemente está presente y que puede ser uno o más materiales conocidos como vehículos farmacéuticamente aceptables, preferentemente seleccionados entre materiales conocidos, tales como vehículos en composiciones de inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluidos monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un vehículo particularmente preferente es la lactosa. El polvo seco se puede presentar en cápsulas de gelatina dura o hidroxipropilmetilcelulosa, o en blísteres, para su utilización en un dispositivo de inhalación de polvo seco, preferentemente en unidades de dosificación de (A) y (B), junto con el vehículo, en cantidades que hacen que el peso total de polvo por dosis esté comprendido entre 5 mg y 50 mg. Alternativamente, el polvo seco puede estar contenido como depósito en un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis.

25 En la forma particulada finamente dividida del medicamento, y en la composición de aerosol en la que el ingrediente activo está presente en forma de partículas, el ingrediente activo puede tener un diámetro medio de partícula de hasta aproximadamente 10 μ m, por ejemplo de entre 0,1 μ m y 5 μ m, preferentemente de entre 1 μ m y 5 μ m. El vehículo sólido, si está presente, tiene habitualmente un diámetro máximo de partícula de hasta 300 μ m, preferentemente de hasta 212 μ m, y de forma conveniente tiene un diámetro medio de partícula de entre 100 μ m y 160 μ m, por ejemplo de entre 100 μ m y 125 μ m. El tamaño de partícula del ingrediente activo, y el del vehículo sólido, si está presente, en composiciones de polvo seco, se puede reducir al nivel deseado por métodos convencionales, por ejemplo por trituración en un molino de chorro de aire, un molino de bolas o un molino vibrador, por microprecipitación, secado por pulverización, liofilización o recristalización en medios supercríticos; el material de vehículo también puede consistir en una mezcla de diferentes materiales a fin de optimizar las propiedades de la formulación de inhalador de polvo seco. El medicamento inhalable se puede administrar utilizando un dispositivo de inhalación adecuado para la forma inhalable, siendo bien conocidos en la técnica dichos dispositivos. Por consiguiente, la presente invención también da a conocer un producto farmacéutico que comprende un medicamento o composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente, en forma inhalable, tal como se ha descrito anteriormente, en asociación con uno o más dispositivos inhaladores. En otro aspecto, la presente invención da a conocer un dispositivo de inhalación, o un conjunto de dos o más dispositivos de inhalación, que contienen un medicamento o composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente, en forma inhalable, tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

55 Ejemplos:

La presente invención se ilustra adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se consideran ilustrativos de la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la presente invención no se limita a los detalles específicos de los ejemplos.

60 Ejemplo comparativo 1: NAL/salmeterol 3/0,050 mg/aplicación

El salmeterol utilizado se encontraba en forma de xinafoato de salmeterol. 73,2 mg de xinafoato de salmeterol equivalen a 50,0 mg de salmeterol base.

Fórmula:

Ingrediente	Cantidad/aplicación (mg/aplicación)
Nacistelina	4
xinafoato de salmeterol	0,073
lecitina	7,5
monofluorotricloroetano	20,0
difluorodiclorometano	50,0

Ejemplo 2: combinación de NAL/formoterol - formulación de inhalador de polvo seco

5

Fórmula:

Ingrediente	Cantidad/dosis (mg/dosis)
Nacistelina	4,0
Fumarato de formoterol	0,006
Lactosa monohidrato	5,90

10 Procedimiento: se premezcla fumarato de formoterol (con un tamaño de partícula promedio en peso comprendido entre 1 µm y 5 µm) con una pequeña fracción de lactosa (1/10 de la cantidad total de lactosa con un tamaño de partícula promedio en peso comprendido entre 100 µm y 300 µm, por ejemplo de aproximadamente 160 µm) en un mezclador cúbico (Turbula). El NAL (con un tamaño de partícula promedio en peso comprendido entre 1 µm y 5 µm) se mezcla en un mezclador planetario (Colette) con la parte restante de lactosa (9/10 de la cantidad de lactosa) durante 10 minutos a velocidad 1. A continuación, la premezcla de formoterol/lactosa se añade a la mezcla de NAL/lactosa en el mezclador planetario (mezcla en sándwich) y la mezcla final se mezcla a velocidad 1 durante 10 minutos más. A continuación, el polvo resultante se introduce manualmente en un dispositivo IPS multidosis (Mulidose MIAT Inhaler, Milán, Italia). Otra parte de la mezcla se introduce en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño 3 para ser utilizadas con un dispositivo IPS monodosis (inhalador Miat Monodosis).

Ejemplo 3: combinación de NAL/fumarato de formoterol - formulación de inhalador de polvo seco 10/0,012 mg

Fórmula:

Ingrediente	Cantidad/cápsula (mg/cápsula)
Nacistelina	10,0
Fumarato de formoterol	0,012
Lactosa monohidrato	8,0
Lactosa anhidra	22,0

25

El proceso de mezclado fue el mismo que en el ejemplo 2.

El polvo se introdujo en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa transparentes - transparentes de tamaño 3 y se administró con el inhalador Miat monodosis (Miat, Milán, Italia).

30

Ejemplo 4: datos de estabilidad del IPS de NAL/formoterol del ejemplo 3

Datos de estabilidad de cápsulas de NAL/formoterol envasadas en blísteres de aluminio/aluminio.

35 A) 25°C/60% de HR

	T0	T3 Meses	T6 Meses	T12 Meses	T18 Meses	T24 Meses
Ensayo						
formoterol (%)	99,8	98,9	99,6	99,2	99,1	99,3
NAL (%)	101,2	100,6	100,4	100,7	100,8	100,2
Impurezas						
a) formoterol						
impureza 52008RC01 (%)	0,2	0,3	0,2	0,3	0,4	0,5
impurezas totales (%)	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	0,6
b) NAL						
N,N-diacetilcisteína (%)	0,15	0,20	0,22	0,30	0,32	0,46
impurezas totales (%)	0,20	0,22	0,25	0,26	0,27	0,28

	T0	T3 Meses	T6 Meses	T12 Meses	T18 Meses	T24 Meses
<u>Dosis de partículas finas</u>						
formoterol (µg)	3,7	3,6	3,8	3,6	3,9	3,8
NAL (mg)	3,2	3,1	3,1	3,0	3,2	3,1

Las pruebas de estabilidad se llevaron a cabo con el fin de establecer la presencia de impurezas y la dosis de partículas finas después de la preparación, así como tras un período de almacenamiento de 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses a 25°C con una humedad relativa del 60%. Este ensayo muestra la estabilidad de la composición con respecto a la formación de impurezas, así como con respecto a la dosis de partículas finas para el formoterol y para el NAL.

Ejemplo 5: combinación de NAL/salmeterol - formulación de inhalador de polvo seco 10/0,073 mg (equivalente a 50,0 mg de salmeterol base)

Ingrediente	Cantidad/cápsula (mg/cápsula)
Nacistelina	10,0
Xinafoato de salmeterol	0,073
Lactosa monohidrato	8,0
Lactosa anhidra	22,0

Ejemplo 6: dosis de partículas finas (DPF) obtenidas con la combinación para IPS de NAL/salmeterol del ejemplo 5 frente a la forma IPS comercializada de salmeterol IPS (Serevent 50 µg, Diskus)

A partir de una deposición in vitro comparativa de salmeterol a partir de (i) la combinación de NAL/salmeterol 10/0,025 mg de la presente invención, frente a (ii) el Serevent 50 µg, de Diskus (deposición medida con un impactador de líquido multietapa, 4 litros de aire, n = 3), se desprende que la dosis de partículas finas obtenida con la combinación de la presente invención (NAL + 25 µg de salmeterol) fue de 10,9 µg de salmeterol, mientras que dicha dosis de partículas finas fue de 9,89 µg de salmeterol para el salmeterol Serevent 50 µg.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de polvo seco, que contiene una combinación de:
- 5 a) un N-acetilcisteinato de L-lisina (NAL); y
- b) un agente broncodilatador, que es:
- 10 i. tiotropio; o
- ii. un β 2-mimético de acción prolongada,
- para su utilización en el tratamiento de la enfermedad respiratoria inflamatoria u obstructiva, siendo la composición administrada por inhalación.
- 15 2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que el β 2-mimético de acción prolongada es formoterol o un solvato del mismo, o bien salmeterol o sales del mismo, o mezclas de los mismos.
3. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, adaptada para una administración dos veces o una vez al día.
- 20 4. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición contiene, además de (a) y (b), por lo menos, un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Composición para su utilización según la reivindicación 4, en la que el vehículo tiene un diámetro máximo de partícula de hasta 300 μ m.
- 25 6. Composición para su utilización según la reivindicación 4 o 5, en la que el vehículo es un sacárido.
7. Composición para su utilización según la reivindicación 6, en la que el sacárido es un monosacárido, un disacárido, un polisacárido o alcoholes de azúcar.
- 30 8. Composición para su utilización según la reivindicación 7, en la que el sacárido es arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol.
- 35 9. Composición para su utilización según la reivindicación 8, en la que el sacárido es lactosa.
10. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se encuentra en una forma apta para inhalación a través de un dispositivo inhalador monodosis.
- 40 11. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición se encuentra en una forma apta para inhalación a través de un inhalador multidosis.
12. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque está contenida en una cápsula de gelatina dura o de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 45 13. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque está contenida en un blíster.