

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 307**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09719213 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2265257**

54 Título: **Composición de inhalación que contiene aclidinio para tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

30 Prioridad:

**13.03.2008 EP 08382010**

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

**18.11.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAMARCA CASADO, ROSA y  
DE MIQUEL SERRA, GONZALO**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 551 307 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**

Composición de inhalación que contiene aclidinio para tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- 5 La presencia invención se refiere a una nueva dosificación para aclidinio y a nuevos métodos y formulaciones para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) usando aclidinio.

**Antecedentes**

- 10 El bromuro de aclidinio es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, descrito, por ejemplo, en el documento de Patente WO 0104118.

- 15 G. Joos *et al.*, resumen, 16 de septiembre de 2007, páginas 209S-210S, [http://lrp.er-snet.org/abstract\\_print\\_07/files/138.pdf](http://lrp.er-snet.org/abstract_print_07/files/138.pdf), mencionan resultados de un estudio en fase II que evalúa dosis individuales de aclidinio.

Aunque se conoce que el bromuro de aclidinio es un anticolinérgico de acción prolongada útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias, no se desvela la dosificación óptima.

**20 Sumario de la invención**

- Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que, para el tratamiento de EPOC en un adulto humano, el aclidinio es más eficaz tras administración por inhalación en una dosificación de 400 µg (más/menos un 10 %) de dosis nominal medida, por lo general una dosificación individual de 400 microgramos (más/menos un 10 %) por día de dosis nominal medida (peso correspondiente a bromuro de aclidinio).

- 25 La invención proporciona de ese modo en una primera realización una composición farmacéutica que comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable en una mezcla con un vehículo de polvo seco farmacéuticamente aceptable, que proporciona una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio para su uso mediante inhalación en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 30 La composición farmacéutica comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromuro de aclidinio, en mezcla con un vehículo de polvo seco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, partículas de lactosa, y puede estar en forma de (i) una dosis nominal medida individual de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio, o (ii) un dispositivo inhalador de polvo seco de múltiples dosis calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio. Esta composición se puede administrar una o más veces por día. Preferentemente una o dos veces por día.

- 40 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en un paciente con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar una dosis, por lo general una dosis diaria individual o una dosis dos veces al día, de aclidinio, por ejemplo, bromuro de aclidinio, equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de dosis nominal medida de bromuro de aclidinio, por ejemplo, que comprende administrar una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente. También se describe el uso de aclidinio en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, para su uso en tal método.

- 45 El aclidinio se puede administrar en forma de monoterapia, o en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios y/o broncodilatadores, por ejemplo, corticosteroides, inhibidores de PDE IV y β2-agonistas, por ejemplo, formoterol, salmeterol, budesonida, y mometasona, y la invención también proporciona de ese modo métodos como se han descrito anteriormente que comprenden además la administración de una cantidad eficaz de tal agente, así como composiciones farmacéuticas como se han descrito anteriormente, que comprenden además tal agente o agentes adicionales.

**55 Descripción detallada de la invención**

- 60 Por lo general, el aclidinio se administra en forma de una sal con un anión X, en la que X es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente. Más habitualmente, X es un anión derivado de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. Preferentemente el aclidinio está en la forma de bromuro de aclidinio.

- 65 El aclidinio se administra en forma de un polvo seco, en una mezcla con un vehículo adecuado, por ejemplo, polvo de lactosa, adecuado para inhalación.

Por ejemplo, en una realización, el aclidinio es bromuro de aclidinio en una mezcla con polvo de lactosa.

La enfermedad o afección respiratoria que se va a tratar con las formulaciones y métodos que se describen en el presente documento es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La dosis emitida y la dosis de partícula fina (dosis de partícula fina =  $\mu\text{g}$  de bromuro de aclidinio en la dosis emitida por debajo de un umbral aerodinámico de corte de 5 micrómetros) se someten a la misma variación que se especifica para la dosis medida, y son proporcionales a la dosis medida. Por ejemplo, una dosis nominal medida de aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  corresponde a aproximadamente 360  $\mu\text{g}$  de dosis emitida, y a aproximadamente 120 microgramos de dosis de partícula fina.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para el suministro de dosis unitaria o dosis múltiples. En el caso de suministro de dosis múltiples, la formulación se puede medir previamente o medir en uso. De ese modo, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: (a) dosis individual, (b) dosis unitaria múltiple y (c) dispositivos de dosis múltiples.

Las formulaciones contienen generalmente una mezcla de polvo para inhalación de los compuestos de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Es preferente el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2  $\mu\text{g}$  y 400  $\mu\text{g}$  de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el ingrediente o ingredientes activos se pueden presentar sin excipientes.

Para los inhaladores de dosis individual del primer tipo, el fabricante pesa previamente las dosis individuales en pequeños recipientes, que son por lo general cápsulas de gelatina dura. Se ha de tomar una cápsula de una caja o recipiente separado e insertarla en un área de receptáculo del inhalador. A continuación, se ha de abrir o perforar la cápsula con alfileres o cuchillas de corte con el fin de que parte de la corriente inspiratoria de aire pase a través de la cápsula para el arrastre del polvo o descargue el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, se ha de retirar la cápsula vacía del inhalador nuevamente. Por lo general, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y tediosa para algunos pacientes. Otras desventajas relacionadas con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) mala protección frente a la humedad captada del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas se hayan expuesto previamente a una humedad relativa extrema, lo que causa fragmentación o perforación, y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para diversos inhaladores de cápsulas, se ha informado la expulsión incompleta.

Algunos inhaladores de cápsula tienen un cargador desde el que se pueden transferir las cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, como se describe en el documento de Patente WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen cargadores giratorios con cámaras de cápsulas que se pueden poner en línea con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos de Patente WO91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitaria múltiple junto con los inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias para el suministro en un disco o en una tira.

Los inhaladores de blíster proporcionan mejor protección del medicamento frente a la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene por perforación de la cubierta así como de la lámina del blíster, o retirando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, el número de dosis puede aumentar, pero es inconveniente para el paciente reemplazar la tira vacía. Por lo tanto, tales dispositivos se desechan a menudo con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir los receptáculos del blíster.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades medidas previamente de la formulación de polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de dosis que tiene que operar el paciente. El recipiente aporta múltiples dosis que se aíslan individualmente del volumen de polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, documento de Patente EP0069715) o discos (por ejemplo, documentos de Patente GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, documentos de Patente EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y fustes giratorios (por ejemplo, documento de Patente WO 92/00771), todos los cuales tienen cavidades que se tienen que llenar con polvo del contenedor. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen portaobjetos de medida (por ejemplo, documentos de Patente US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con una ranura local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de suministro o un conducto de aire, por ejemplo, documentos de Patente EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida de dosis reproducible es una de las preocupaciones principales de los dispositivos de inhalador de dosis múltiples. La formulación de polvo tiene que exhibir propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medida de dosis está por lo general bajo la influencia de la fuerza de la gravedad. Para los inhaladores de dosis individual recargada y dosis unitaria múltiple, la exactitud y la reproducibilidad de la medida de la dosis puede estar garantizada por el fabricante. Por otra parte, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número de dosis mucho mayor, mientras que el número de manipulaciones para preparar una dosis es

generalmente inferior.

Debido a que en los dispositivos de dosis múltiples la corriente inspiratoria de aire cruza a menudo directamente la cavidad de medida de dosis, y debido a que esta corriente inspiratoria de aire no puede agitar los sistemas de  
5 medida de dosis masivos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples, la masa de polvo se arrastra simplemente desde la cavidad y se obtiene una pequeña desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre son parte del diseño del inhalador. Debido al elevado número de dosis de los dispositivos de dosis múltiples, se deben  
10 minimizar la adhesión de polvo a las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes, sin que afecte a las dosis residuales del dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen recipientes de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de que se haya administrado el número prescrito de dosis (por ejemplo, documento de Patente WO 97/000703). Para tales inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, los requisitos para  
15 evitar la acumulación de fármaco son incluso más estrictos.

En una realización preferente, el aclidinio se administra a través de un inhalador de polvo seco de dosis múltiples activado por la respiración calibrado para permitir una dosificación diaria de 400 µg (más/menos un 10 %) de dosis nominal medida de aclidinio. Un dispositivo inhalador especialmente preferente para este fin es Genuair<sup>®</sup>,  
20 (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL), o como se describe en los documentos de Patente WO 97/000703, WO 03/000325, o WO 03/061742.

Además de aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que se operan mediante gases propelentes o por medio de los denominados atomizadores o nebulizadores, a través de los cuales las soluciones o suspensiones de sustancias farmacológicamente activas se  
25 pueden pulverizar a alta presión de modo que se produzca una neblina de partículas inhalables.

Los medicamentos para administración mediante inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10 µm, preferentemente 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 µm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías aéreas inferiores. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo según se producen mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización o técnicas de fluido supercrítico. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación o tamizado del aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.  
30

Conseguir una alta reproducibilidad con polvos micronizados es difícil debido su baja fluidez y extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deberían ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Por lo tanto, se emplea generalmente un excipiente, por ejemplo un mono, di o polisacárido o alcohol azúcar tal como, por ejemplo, lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será habitualmente mucho mayor que el del medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente por lo general en forma de partículas de lactosa, preferentemente monohidrato de alfa lactosa cristalina, que tiene por ejemplo un intervalo de tamaño medio de partícula de 20-1000 µm, preferentemente en el intervalo de 90-150 µm. La mediana del tamaño de partícula corresponde aproximadamente a la media y es el diámetro en el que un 50 % en masa de las partículas tiene un diámetro equivalente mayor, y el otro 50 % en masa tiene un diámetro equivalente menor. Por lo tanto, el tamaño medio de partícula se denomina generalmente en la técnica equivalente d50. La distribución del tamaño de partícula puede afectar las propiedades de flujo, densidad aparente, etc. Por lo tanto, para caracterizar un diámetro de tamaño de partícula, se pueden usar otros diámetros equivalentes además de d50, tales como d10 y d90. d10 es el diámetro equivalente en el que un 10 % en masa de las partículas tiene un diámetro menor (y por lo tanto el 90 % restante es más grueso). d90 es el diámetro equivalente en el que un 90 % en masa de las partículas tiene un diámetro menor. En una realización, las partículas de lactosa para su uso en las formulaciones de la invención tienen un d10 de 90 - 160 µm, un d50 de 170 - 270 µm, y un d90 de 290 - 400 µm.  
35  
40  
45  
50

Los materiales de lactosa adecuados para su uso en la presente invención están disponibles en el mercado, por ejemplo, en DMW Inter-nacional (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003); Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Capsulac 60 INH); y Borculo Domo (Lactohale 100-200 Lactohale 200-300, y Lactohale 100-300).  
55

La proporción en peso entre las partículas de lactosa y el aclidinio dependerá del dispositivo inhalador usado, pero es por lo general, por ejemplo, de 5:1 a 100:1, por ejemplo de 25:1 a 75:1, por ejemplo, 30-35:1.  
60

En una realización preferente, el aclidinio se administra en forma de una formulación de polvo seco de bromuro de aclidinio en una mezcla con lactosa, en una proporción en peso de aclidinio con respecto a lactosa de 1:50 a 1:75, adecuada para la administración a través de un inhalador de polvo seco, en la que las partículas de aclidinio tienen un tamaño medio de partícula de 2 a 5 µm de diámetro, por ejemplo, menos de 3 µm de diámetro, y las partículas de lactosa tienen un d10 de 90 - 160 µm, un d50 de 170 - 270 µm, y un d90 de 290 - 400 µm.  
65

En los métodos y formulaciones de la invención se pueden utilizar agentes activos adicionales tales como  $\beta$ 2-agonistas, inhibidores de PDE IV, corticosteroides, antagonistas de leucotrieno D4, inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de p38 quinasa o agonistas del receptor NK1. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones de acclidinio como se describe en el presente documento que comprenden además una cantidad eficaz de uno o más de

5 tales agentes activos adicionales, por ejemplo que comprenden además una cantidad eficaz de un  $\beta$ 2-agonista y/o un inhibidor de PDE IV y/o un corticosteroide. También se describen en el presente documento métodos para tratar EPOC que comprenden administrar una formulación de acclidinio como se describe en el presente documento y que comprende además administrar simultáneamente una cantidad eficaz de uno o más de tales agentes activos

10 adicionales, por ejemplo que comprende además una cantidad eficaz de un  $\beta$ 2-agonista y/o un inhibidor de PDE IV y/o un corticosteroide.

Algunos  $\beta$ 2-agonistas adecuados para su uso con el acclidinio en la presente invención incluyen, por ejemplo, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), KUL-1248, carmoterol, indacaterol y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil] etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzoimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzoimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol

15 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Los  $\beta$ 2-agonistas preferentes que se usan en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), KUL-1248, carmoterol y indacaterol

20 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Dado que los antagonistas de M3 de la invención tienen una prolongada duración de acción, es preferente que se combinen con  $\beta$ 2-agonistas de acción prolongada (también conocidos como LABA). De ese modo, los fármacos combinados se podrían administrar una vez o dos veces al día.

25

Los LABA particularmente preferentes son formoterol, salmeterol y GSK-597901, milveterol, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), KUL-1248, carmoterol e indacaterol

30 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Son más preferentes salmeterol, formoterol, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), e indacaterol. Son aún más preferentes salmeterol, formoterol y LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), en particular xinafoato de salmeterol, fumarato de formoterol y LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona).

35

40

Por ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende acclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromuro, en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, partículas de lactosa, junto con fumarato de formoterol, (i) que comprende una dosis nominal medida individual de acclidinio equivalente a 400  $\mu$ g (más/menos un 10 %) de bromuro de acclidinio junto con una dosis nominal medida individual de 5-25  $\mu$ g (por ejemplo 6, 8,5, 12, 18 o 24  $\mu$ g, por ejemplo 12  $\mu$ g) fumarato de formoterol o (ii) en un dispositivo inhalador de polvo seco de dosis múltiples calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de acclidinio equivalente a 400  $\mu$ g (más/menos un 10 %) de bromuro de acclidinio junto con una dosis nominal medida de 5-25  $\mu$ g (por ejemplo 6, 8,5, 12, 18 o 24  $\mu$ g, por ejemplo 12  $\mu$ g) fumarato de formoterol.

45

50

La composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende acclidinio y un  $\beta$ 2-agonista, por ejemplo, formoterol o LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), se puede administrar una o más veces por día. Preferentemente una vez o dos veces al día.

55

60

Algunos ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con aclidinio en la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tielukast, tofimidilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-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-metoxiquinolona-5-carboxamida (D-4418), N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroxi)metil]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-fluorobifenil-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, 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) y los compuestos reivindicados en los documentos de solicitud de Patente PCT con números WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Algunos ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con aclidinio en la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, flucinonida, pivalato de becortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, propionato de Butixocort, RPR-106541, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato de dexametasona y sodio, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona y sodio, NS-126, fosfato de prednisolona y sodio, probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato de prednisolona y sodio y propionato de clobetasol, especialmente budesonida o mometasona.

Por ejemplo, la composición farmacéutica para su uso mediante inhalación puede comprender aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromuro, en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, partículas de lactosa, junto con furoato de mometasona, (i) que comprende una dosis nominal medida individual de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio junto con una dosis nominal medida individual de aproximadamente 100-900 µg (por ejemplo, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 o 880 µg, por ejemplo 200-450, por ejemplo 220 o 440 µg) de furoato de mometasona, o (ii) en un dispositivo inhalador de polvo seco de dosis múltiples calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio junto con una dosis nominal medida de aproximadamente 100-900 µg (por ejemplo, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 o 880 µg, por ejemplo 200-450, por ejemplo 220 o 440 µg) de furoato de mometasona.

La composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende aclidinio y un corticosteroide, por ejemplo, furoato de mometasona, se pueda administrar una o más veces por día. Preferentemente una vez o dos veces por día.

La composición farmacéutica usada en la invención puede comprender aclidinio, un β2-agonista como se ha definido anteriormente y un corticosteroide, como se ha definido anteriormente. Los β2-agonistas más preferentes se seleccionan entre LAS100977 ((5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-

#### EJEMPLO 1

Métodos: los pacientes con EPOC estable de moderada a grave se randomizaron para recibir un tratamiento doble ciego una vez al día de aclidinio (25, 50, 100, 200, o 400 µg), placebo, o una etiqueta abierta de tiotropio de 18 µg durante 4 semanas. Se llevaron a cabo medidas espirométricas 22-24 h después de la primera dosis y a continuación a intervalos semanales, y de 0,5-6 h después de la administración en el Día 1 y en la Semana 4 (Día 29).

Resultados: la población ITT incluyó 460 pacientes. La dependencia de dosis de aclidinio aumentó a través de FEV<sub>1</sub> en el Día 29 (tabla).  
Cambio medio de la línea base a través de FEV<sub>1</sub> en el Día 29

## ES 2 551 307 T3

	Aclidinio (doble ciego)					Tiotropio (etiqueta abierta)
	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400 µg	18 µg
n	65	65	69	66	67	64
Promedio Δ, ml	39	36	83	148*	128*	161*

\*p < 0,05 frente a placebo

5 A diferencia del tiotropio, el efecto broncodilatador del aclidinio durante las primeras 6 h posteriores al tratamiento en el Día 29 fue comparable al del Día 1 (todas las dosis). El tiempo para el pico FEV<sub>1</sub> se consiguió 3 h después de la dosis de aclidinio de 100-400 µg. El aclidinio se toleró bien, sin ningún efecto dependiente de dosis en ECG, parámetros de laboratorio o sucesos adversos.

10 Conclusión: el aclidinio produjo una broncodilatación sostenida durante 24 h y se toleró bien. Las dosis de 200 y 400 µg de aclidinio tuvieron efectos broncodilatadores comparables a la de 18 µg de tiotropio de etiqueta abierta. Basándose en los datos de eficacia y tolerabilidad, se seleccionan 400 µg de aclidinio como dosis de investigación para un ensayo clínico a largo plazo futuro de EPOC.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica que comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable en una mezcla con un vehículo de polvo seco farmacéuticamente aceptable, que proporciona una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio para su uso mediante inhalación en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una formulación de polvo seco de dosis individual que comprende una dosis nominal medida individual de aclidinio equivalente a 400 microgramos (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio.
3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una formulación de polvo seco de dosis múltiples para administración en un dispositivo inhalador de polvo seco de dosis múltiples calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 microgramos (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio.
4. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que (a) la sal farmacéuticamente aceptable de aclidinio es bromuro de aclidinio, y/o (b) el vehículo farmacéuticamente aceptable es partículas de lactosa.
5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción en peso del aclidinio con respecto al vehículo es de 1:25 a 1:75.
6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en la que la proporción en peso del aclidinio con respecto al vehículo es de 1:50 a 1:75.
7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que (a) el diámetro medio de partícula del aclidinio es 2-5 µm, y/o (b) las partículas de vehículo tienen un d10 de 90 - 160 µm, un d50 de 170 - 270 µm, y un d90 de 290 - 400 µm.
8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición farmacéutica comprende además una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre β2-agonistas, inhibidores de PDE IV, y corticosteroides.
9. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el agente activo adicional se selecciona entre formoterol, salmeterol, budesonida, y propionato de fluticasona, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en la que (a) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad 5-25 µg por dosis, o (b) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 6 µg por dosis, o (c) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 12 µg por dosis.
11. Aclidinio en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un paciente con necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho uso administrar mediante inhalación una vez o dos veces por día una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio.
12. Aclidinio en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, comprendiendo dicho uso administrar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
13. Aclidinio en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, comprendiendo además dicho uso administrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre β2-agonistas, inhibidores de PDE IV y corticosteroides.
14. Aclidinio en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente activo adicional se selecciona entre formoterol, salmeterol, budesonida, y propionato de fluticasona, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
15. Aclidinio en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que (a) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 5-25 µg por dosis, o (b) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 6 µg por dosis, o (c) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 12 µg por dosis.

16. Uso de aclidinio en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable en la preparación de un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un paciente con necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho uso administrar mediante inhalación una vez o dos veces por día una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 400 µg (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio.
- 5
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el uso comprende administrar una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 10
18. Dispositivo inhalador de polvo seco de dosis múltiples que comprende aclidinio, que se calibra para suministrar, tras accionamiento, una dosis nominal de aclidinio equivalente a 400 microgramos (más/menos un 10 %) de bromuro de aclidinio.