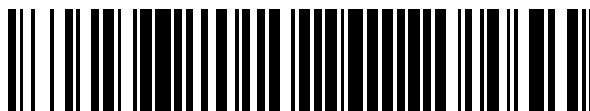


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 237**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09720773 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2265258**

54 Título: **Composición para inhalación que contiene aclidinio para el tratamiento del asma**

30 Prioridad:

**13.03.2008 EP 08382009**

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

**26.11.2015**

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 2 552 237 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 para inhalación que contiene aclidinio para el tratamiento del asma

- 5 Esta invención se refiere a una nueva dosificación de aclidinio y a nuevos métodos y formulaciones para el tratamiento del asma, usando aclidinio.

### Antecedentes de la invención

- 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 WO 0104118.

G. Joos et al., resumen, 16 de septiembre de 2007, páginas 209S-210S, [http://lrp.ersnet.org//abstract\\_print\\_07/files/138.pdf](http://lrp.ersnet.org//abstract_print_07/files/138.pdf), menciona los resultados de un estudio de fase II que evalúa dosis únicas de aclidinio.

- 15 Aunque el bromuro de aclidinio es conocido por ser un anticolinérgico de acción prolongada útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias, no se describe la dosificación óptima.

### Sumario de la invención

- 20 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que, para el tratamiento del asma, en un ser humano adulto, el aclidinio es más eficaz tras la administración por inhalación en una dosificación de 200 microgramos (más/menos 10%) por dosis nominal medida, generalmente una dosis única de 200 microgramos (más/menos 10%) por día de dosis nominal medida (peso correspondiente a bromuro de aclidinio).

- 25 Así, la invención proporciona en una primera realización una composición farmacéutica que comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable mezclado con un vehículo de polvo seco farmacéuticamente aceptable, proporcionando una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio para su uso mediante inhalación en el tratamiento del asma.

- 30 La composición farmacéutica para inhalación comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromuro de aclidinio, mezclado con un vehículo de polvo seco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, partículas de lactosa. La composición puede estar en la forma de (i) una sola dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio, o (ii) un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio. Esta composición se puede administrar una o más veces al día. Preferiblemente una vez o dos veces al día.

- 40 También se describe en la presente memoria un método para tratar el asma en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar una dosis, generalmente una dosis diaria única o una dosis dos veces al día, de aclidinio, por ejemplo, bromuro de aclidinio, equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de una dosis nominal medida de bromuro de aclidinio que comprende, por ejemplo, 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 uso en dicho método.

- 45 El aclidinio se puede administrar como monoterapia, o en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios y/o broncodilatadores adicionales, por ejemplo, corticosteroides, inhibidores de la PDE IV y agonistas  $\beta_2$ , por ejemplo formoterol, salmeterol, budesonida y mometasona, y la invención proporciona así además métodos como los descritos antes que comprenden además la administración de una cantidad efectiva del agente, así como composiciones farmacéuticas descritas antes, que comprenden además tal(es) agente(s) adicional(es).

### Descripción detallada de la invención

- 55 Generalmente, el aclidinio se administra en forma de una sal con un anión X, siendo X un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente. Más generalmente, 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. Preferiblemente, el aclidinio está en forma de bromuro de aclidinio.

- 60 El aclidinio se administra preferiblemente en forma de un polvo seco, mezclado con un vehículo adecuado, por ejemplo, lactosa en polvo, adecuado para inhalación.

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

- 65 La enfermedad o trastorno respiratorio que se va a tratar con las formulaciones y métodos descritos en la presente memoria es el asma.

La dosis emitida y la dosis de partículas finas (dosis de partículas finas = microgramos de bromuro de acclidinio en la dosis emitida por debajo de un umbral aerodinámico de 5 micrómetros) están sujetas a la misma variación que la especificada para la dosis medida y son proporcionales a la dosis medida. Por ejemplo, una dosis nominal medida de aproximadamente 200 microgramos corresponde a aproximadamente 180 microgramos de dosis emitida y aproximadamente 60 microgramos de dosis de partículas finas.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para una administración de dosis unitarias o de multidosis. En el caso de administración multidosis, la formulación se puede predosificar o dosificar en el momento del uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) multidosis.

Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación de los compuestos de la invención y un polvo base adecuado (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general entre 2 µg y 400 µg de cada uno de los principios terapéuticamente activos. Como alternativa, el principio(s) activo(s) puede presentarse sin excipientes.

Para los inhaladores de dosis simple del primer tipo, se han pesado las dosis únicas por el fabricante en pequeños envases, que en la mayoría de los casos son cápsulas de gelatina dura. Una cápsula tiene que extraerse de una caja o envase separado e insertarse en el área de recepción del inhalador. A continuación la cápsula debe abrirse o perforarse con pasadores o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, se deberá retirar de nuevo la cápsula vacía del inhalador. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo cual es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) mala protección frente a la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de abolladuras y, (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Por otro lado, para una serie de inhaladores de cápsula, se ha descrito la expulsión incompleta.

Algunos inhaladores de cápsula tienen un depósito desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, tal como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen carruseles con cámaras para las cápsulas que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos W091/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o una tira.

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

Los inhaladores multidosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación en polvo. Estos consisten en un envase relativamente grande y un principio de medición de dosis que debe ser accionado por el paciente. El envase lleva múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto de polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo documento EP0069715) o discos (por ejemplo documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo documento WO 92/00771), presentando todos ellos cavidades que tienen que llenarse con el polvo desde el contenedor. Otros dispositivos de múltiples dosis tienen placas correderas para la medida (por ejemplo documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un volumen determinado de polvo desde el contenedor a una cámara de liberación o un conducto de aire, por ejemplo, documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medición reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos de inhalación multidosis. La formulación de polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o las cavidades de medición de dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad. Para los inhaladores recargables de dosis única y de múltiples dosis unitarias, la exactitud y la reproducibilidad en la medición de dosis pueden estar garantizadas por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de múltiples dosis pueden contener un número de dosis mucho mayor, mientras que el número de actuaciones para cargar una dosis es por lo general menor.

Debido a que la corriente de aire inspirado en los dispositivos multidosis es a menudo dirigida directamente a través de la cavidad de medición de la dosis y, debido a que los sistemas de medición de dosis sólidos y rígidos de los

inhaladores multidosis no pueden ser agitados por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es simplemente arrastrada de la cavidad y se produce poca desaglomeración durante la descarga.

5 Por consiguiente, son necesarios medios distintos de disgregación. No obstante, en la práctica, estos no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis restantes que quedan en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen envases de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de haber tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703).  
10 Para tales inhaladores multidosis semipermanentes con envases de fármaco desechables, los requisitos para evitar la acumulación de fármaco son incluso más estrictos.

15 En una realización preferida, el aclidinio se administra a través de un inhalador de polvo seco multidosis, activado por la respiración, calibrado para permitir una dosificación diaria de 200 microgramos (más/menos 10%) de dosis nominal medida de aclidinio. Un dispositivo inhalador especialmente preferido para este fin es Genuair® (conocido antes como Novolizer SD2FL), o como se describen en el documento WO 97/000703, WO 03/000325 o WO 03/061742.

20 Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan a través de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores o nebulizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar soluciones o suspensiones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables.

25 Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es normalmente de 1-10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2-5  $\mu\text{m}$ . Las partículas que tienen un tamaño superior a 20  $\mu\text{m}$  son por lo general demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las pequeñas vías respiratorias. Para conseguir estos tamaños de partícula, las partículas del principio activo producidas se pueden reducir de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, por micronización o técnicas de fluidos supercríticos. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Con  
30 preferencia, las partículas serán cristalinas.

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

50 Materiales de lactosa adecuados para usar en la presente invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, de DMW Internacional (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 5 y Lactohale 100-300).

55 La relación entre las partículas de lactosa y el aclidinio en peso dependerá del dispositivo inhalador usado, aunque de forma típica varía por ejemplo de 5:1 a 200:1, por ejemplo de 50:1 a 150:1, por ejemplo de 60-70:1.

60 En una realización preferida, el aclidinio se administra en forma de una formulación de polvo seco de bromuro de aclidinio mezclado con lactosa, en una relación en peso de aclidinio y lactosa de 1:100 a 1:150, adecuada para administración mediante un inhalador de polvo seco, en la que las partículas de aclidinio tienen un tamaño de partículas promedio de 2 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro, por ejemplo, menor de 3  $\mu\text{m}$  de diámetro, y teniendo las partículas de lactosa un d10 de 90 - 160  $\mu\text{m}$ , un d50 de 170 - 270  $\mu\text{m}$  y d90 de 290 - 400  $\mu\text{m}$ .

65 En los métodos y formulaciones de las invenciones se pueden utilizar agentes activos adicionales tales como agonistas  $\beta_2$ , inhibidores de la PDE IV, corticosteroides, antagonistas del leucotrieno D4, inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de p38 quinasa o agonistas del receptor NK1. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones de aclidinio como se describen en la presente memoria que comprenden además una cantidad

efectiva de uno o más los agentes activos adicionales, por ejemplo, que comprenden una cantidad efectiva de un agonista  $\beta_2$  y/o un inhibidor de la PDE IV y/o un corticosteroide. En la presente memoria se describen métodos para tratar el asma que comprenden administrar una formulación de aclidinio como la descrita en la presente memoria y que comprende además administrar simultáneamente una cantidad efectiva de uno o más los agentes activos adicionales, por ejemplo, que comprende además una cantidad efectiva de un agonista  $\beta_2$  y/o un inhibidor de la PDE IV y/o un corticosteroide.

Los agonistas  $\beta_2$  adecuados para usar con el aclidinio en la presente invención incluyen, por ejemplo, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procateterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), HOKU-81, 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-feniletotoxi)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-dimetilaininofenil)-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-[3-(4-n-butiloxifenil)-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-fluorfenil)-2-(terc-butilamino]etanol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

Los agonistas  $\beta_2$  preferidos para usar 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, procateterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutaraol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), KUL-1248, carmoterol e indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

Puesto que los antagonistas M3 de la invención tienen una larga duración de acción, se prefiere que se combinen con agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (también conocidos como LABA). Los fármacos combinados se podrían administrar una vez o dos veces al día.

LABA particularmente preferidos son formoterol, salmeterol y GSK-597901, milveterol, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), KUL-1248, carmoterol e indacaterol, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Son más preferidos salmeterol, formoterol, LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona) y QAB-149. Son todavía más preferidos salmeterol, formoterol y LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)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-feniletotoxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona).

Por ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromuro, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, partículas de lactosa, junto con fumarato de formoterol, (i) que comprende una única dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio junto con una dosis nominal medida de aproximadamente 5-25 microgramos (por ejemplo, 6; 8,5; 12; 18 o 24 microgramos, por ejemplo 12 microgramos) de fumarato de formoterol o (ii) en un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio junto con una dosis nominal medida de aproximadamente 5-25 microgramos (por ejemplo, 6; 8,5; 12; 18 o 24 microgramos, por ejemplo 12 microgramos) de fumarato de formoterol.

La composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende aclidinio y un agonista  $\beta_2$ , por ejemplo, formoterol o LAS100977 (5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona), puede administrarse una o más veces al día. Preferentemente una o dos veces al día.

Ejemplos de inhibidores de la PDE4 adecuados que se pueden combinar con aclidinio en la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tiplukast, tofomilast, 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-

metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-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)fenil-sulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolin-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3- bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(IH)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (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, (S)-[3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-raetilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los 10 compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT número W003/097613, W02004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con acclidinio en la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, flucinolona acetónido, flucinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilpredinosolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, 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, flunisolido, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregnen-3,20-diona, deisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona, probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato de prednisolona sódica y propionato de clobetasol, en especial budesonida o mometasona.

Por ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica para inhalación que comprende acclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromuro, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, partículas de lactosa, junto con furoato de mometasona, (i) que comprende una dosis única nominal medida de acclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de acclidinio junto con una única dosis nominal medida de aproximadamente 100-900 µg (por ejemplo, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 o 880 microgramos, por ejemplo 200-450 µg, por ejemplo 220 o 440 µg) de furoato de mometasona, o (ii) en un inhalador de polvo seco multidosis calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de acclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10% de bromuro de acclidinio 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 µg, por ejemplo, 220 o 440 µg) de furoato de mometasona.

La composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende acclidinio y un corticosteroide, por ejemplo furoato de mometasona, puede administrarse una vez o más veces al día. Preferentemente una o dos veces al día.

La composición farmacéutica usada en la invención puede comprender acclidinio, un agonista β2 tal como se ha definido anteriormente y un corticosteroide, tal como se ha definido anteriormente. Los agonistas β2 más preferidos se seleccionan de LAS100977 ((5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona) y formoterol. El corticosteroide más preferido es furoato de mometasona. Estas combinaciones triples son adecuadas para administración una o dos veces al día.

EJEMPLO 1

Métodos: Se distribuyeron aleatoriamente pacientes con EPOC estable de moderada a grave para recibir tratamiento una vez al día, con doble ciego con acclidinio (25, 50, 100, 200 o 400 µg), placebo o 18 µg de tiotropio en abierto durante 4 semanas. Se llevaron a cabo mediciones espirométricas a 22-24 horas después de la primera dosis y luego a intervalos semanales y desde 0,5-6 horas después de la administración el Día 1 y en la Semana 4 (Día 29).

Resultados: La población por intención de tratar incluída 460 pacientes. Acclidinio aumentó de forma dependiente de la dosis el FEV<sub>1</sub> valle el Día 29 (tabla).

Cambio medio respecto al valor basal en el FEV<sub>1</sub> valle el Día 29.

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

\*p<0,05 frente a placebo

A diferencia del tiotropio, el efecto broncodilatador de aclidinio durante las 6 primeras horas después de la dosis el Día 29 fue comparable con el del Día 1 (todas las dosis). El tiempo hasta el FEV<sub>1</sub> máximo se consiguió a las 3 horas después de la dosis para aclidinio 100-400 µg. Aclidinio fue bien tolerado, sin efectos dependientes de la dosis sobre el ECG, parámetros de laboratorio o acontecimientos adversos.

5 Conclusiones: Aclidinio produjo una broncodilatación sostenida durante 24 horas y fue bien tolerado. Aclidinio 200 y 400 µg tuvo unos efectos broncodilatadores comparables al de tiotropio 18 µg en abierto. Basándose en los datos de eficacia y tolerabilidad, se seleccionó aclidinio 200 µg como dosis de investigación para un futuro ensayo clínico de larga duración en la EPOC.

10

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende aclidinio en forma de un polvo seco de una sal farmacéuticamente aceptable mezclado con un vehículo de polvo seco farmacéuticamente aceptable, que proporciona una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio para su uso mediante inhalación en el tratamiento del asma.
- 10 2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una formulación de polvo seco de dosis única, que comprende una dosis única nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio.
- 15 3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de una formulación de polvo seco de dosis múltiple para administración en un dispositivo inhalador de polvo seco de dosis múltiple calibrado para proporcionar una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio.
- 20 4. Una composición farmacéutica para 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.
- 25 5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso entre aclidinio y vehículo es de 1:50 a 1:150.
- 30 6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en la que la relación en peso entre aclidinio y vehículo es de 1:100 a 1:150.
- 35 7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que (a) el diámetro medio de partícula del aclidinio está dentro de 2-5  $\mu\text{m}$  y/o (b) las partículas de vehículo tienen un  $d_{10}$  de 90 - 160  $\mu\text{m}$ , un  $d_{50}$  de 170 - 270  $\mu\text{m}$  y  $d_{90}$  de 290 - 400  $\mu\text{m}$ .
- 40 8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que composición farmacéutica comprende además una cantidad efectiva de uno o más agentes activos adicionales seleccionados de entre  $\beta_2$ -agonistas, inhibidores de la PDE IV y corticosteroides.
- 45 9. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el agente activo adicional se selecciona de entre formoterol, salmeterol, budesonida y propionato de fluticasona, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable.
- 50 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 de 5-25 microgramos por dosis, o (b) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 6 microgramos por dosis o (c) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 12 microgramos por dosis.
- 55 11. Aclidinio en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del asma en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho uso la administración por inhalación de una vez o dos veces al día una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio.
- 60 12. Aclidinio en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, comprendiendo dicho uso la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 65 13. Aclidinio en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, comprendiendo dicho uso además administrar una cantidad efectiva de uno o más agentes activos adicionales seleccionados de entre  $\beta_2$ -agonistas, inhibidores de la PDE IV y corticosteroides.
14. Aclidinio en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente activo adicional se selecciona de entre formoterol, salmeterol, budesonida, y propionato de fluticasona, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable.
15. Aclidinio en forma de sal libre o 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 microgramos por dosis, o (b) el agente activo adicional en fumarato de formoterol en una cantidad de 6 microgramos por dosis, o (c) el agente activo adicional es fumarato de formoterol en una cantidad de 12 microgramos por dosis.



16. Uso de aclidinio en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para tratar el asma en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho uso la administración por inhalación de una vez o dos veces al día una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio.

5

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el uso comprende la administración de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

10

18. Un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis que comprende aclidinio, que está calibrado para administrar, tras el accionamiento, una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a 200 microgramos (más/menos 10%) de bromuro de aclidinio.