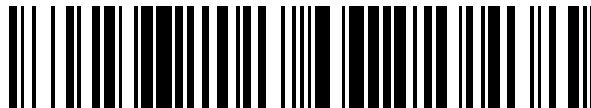


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 925**

51 Int. Cl.:

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2005** **E 05747843 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 1809293**

54 Título: **Formulación en aerosol para inhalación de beta-agonistas**

30 Prioridad:

14.05.2004 DE 102004024452

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2016

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Str. 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

AVEN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

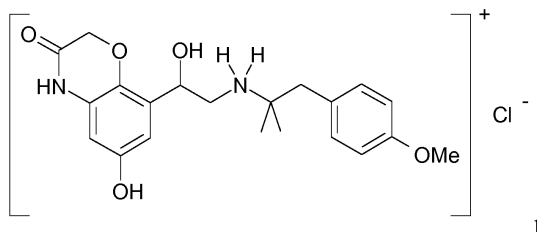
ES 2 575 925 T3

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

Formulación en aerosol para inhalación de beta-agonistas

La presente invención se refiere a una formulación en aerosol sin gas propelente que contiene como único principio activo un compuesto de la fórmula general **1**



eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos o solvatos, al menos un ácido farmacológicamente compatible, eventualmente otros coadyuvantes y/o formadores de complejos farmacológicamente compatibles, así como, en calidad de disolvente, agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol, siendo la concentración del compuesto de fórmula **1**, referida a la porción de base libre **1'** farmacológicamente eficaz, de 0,75 a 200 mg por cada 100 ml.

10

Antecedentes de la invención

Los betamiméticos (sustancias β -adrenérgicas) se conocen del estado de la técnica. A modo de ejemplo, se remite al respecto a la divulgación del documento US 4.460.581, que propone betamiméticos para la terapia de las más diversas enfermedades.

15 Para la terapia medicamentosa de enfermedades a menudo es deseable proporcionar medicamentos con una acción más prolongada. De esta manera, por norma general, se puede garantizar que, para lograr el efecto terapéutico, está dada la concentración necesaria del principio activo en el organismo durante un período prolongado, sin tener que efectuar una aplicación del medicamento repetida, demasiado frecuente. Por lo demás, la aplicación de un principio activo a intervalos prolongados contribuye en gran medida al bienestar del paciente.

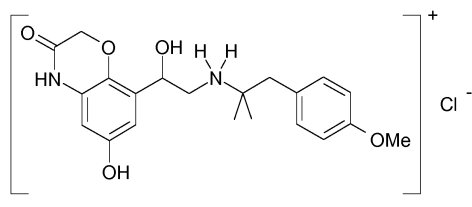
20 Se desea en especial proporcionar un medicamento que se pueda emplear convenientemente desde un punto de vista terapéutico en una única aplicación al día (dosis única). Una aplicación que se realiza una vez al día tiene la ventaja de que el paciente se puede adaptar relativamente rápido a la ingesta periódica del medicamento en momentos determinados del día.

25 Por ello, es objeto de la presente invención poner a disposición una formulación medicamentosa para la inhalación que, por un lado, despliegue una ventaja terapéutica, por ejemplo en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, y, más allá de ello, esté caracterizada por un efecto más prolongado, con lo cual se puede utilizar para la preparación de medicamentos con una mayor eficacia.

Descripción detallada de la invención

30 Para cumplir las misiones precedentemente mencionadas, la presente invención propone la siguiente formulación medicamentosa.

La formulación medicamentosa según la invención es una formulación medicamentosa sin gas propelente que contiene como único principio activo un compuesto de la fórmula general **1**



35 eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos, al menos un ácido farmacológicamente tolerable, eventualmente otros coadyuvantes y/o formadores de complejos farmacológicamente tolerables, y como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol, siendo la concentración del compuesto de fórmula **1**, referida a la porción de base libre **1'** farmacológicamente eficaz, de 0,75 a 200 mg por cada 100 ml.

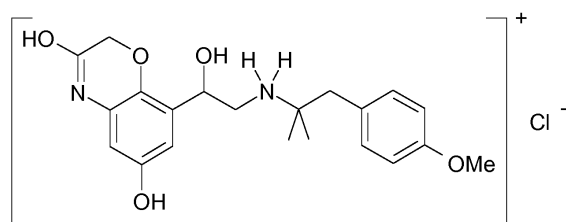
La formulación medicamentosa según la invención contiene como disolvente agua pura, etanol puro o mezclas de

etanol y agua. Si se utilizan mezclas de etanol-agua, el contenido porcentual en masa de etanol en estas mezclas está preferentemente en el intervalo entre 5 y 99 % de etanol, con preferencia especial en el intervalo de 10 a 96 % de etanol. Una formulación medicamentosa de preferencia muy especial en el sentido de la presente invención contiene como disolvente agua pura, etanol puro o mezclas de etanol-agua que contienen entre 50 y 92%, con preferencia especial entre 69 y 91% de etanol. Eventualmente, además de etanol y agua, se pueden emplear otros co-disolventes. Sin embargo, según la invención, se prefiere no emplear otro disolvente.

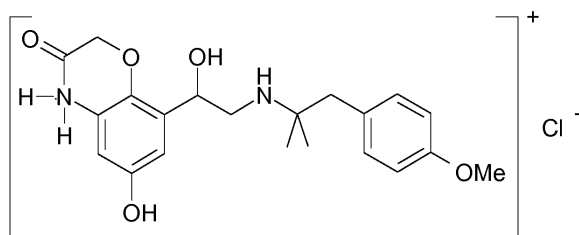
5

La preparación del compuesto de fórmula **1** según la invención se puede llevar a cabo por analogía a las formas de proceder ya conocidas en el estado de la técnica. Procedimientos de preparación apropiados se conocen, por ejemplo, del documento US 4460581, al que se hace referencia en su totalidad en este punto.

10 El compuesto de la fórmula **1** puede estar contenido en la formulación medicamentosa según la invención eventualmente en forma de sus tautómeros. Por tautómeros se entiende la presencia de compuestos isoméricos que se producen por desplazamiento de enlaces σ o π y que pueden estar en equilibrio. Ejemplos de formas tautoméricas posibles de los compuestos de la fórmula **1** son

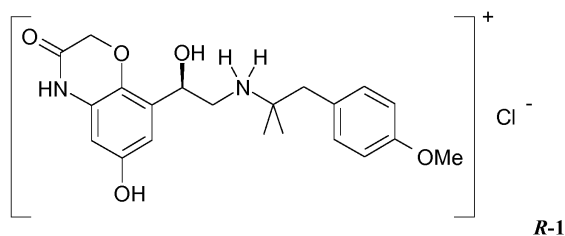


15 o también



Otro aspecto de la presente invención se refiere a una formulación medicamentosa que contiene el compuesto de la fórmula **1** precedentemente mencionado en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos. En este caso, se prefiere con especial preferencia una formulación medicamentosa que contenga el compuesto de la fórmula **1** precedentemente mencionado en forma del compuesto enantioméricamente puro, en donde en este caso tiene singular importancia según la invención el enantiómero R del compuesto de la fórmula **1**. Se puede obtener este enantiómero R a través de la fórmula **R-1**

20



en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 y X^- pueden tener los significados precedentemente mencionados.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que están seleccionadas del grupo compuesto por enfermedades pulmonares obstructivas de diversa génesis, enfisemas pulmonares de diversa génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diversa génesis, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom -
30 síndrome de distrés respiratorio del adulto) y todas las formas del edema pulmonar.

Se prefiere el uso precedentemente mencionado para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas, que están seleccionadas del grupo compuesto por asma bronquial, asma

pediátrico, asma grave, ataque agudo de asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), prefiriéndose especialmente según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial o EPOC.

5 Además, se prefiere el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en una EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o un déficit del inhibidor de la α 1-proteinasa.

10 También se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas que están seleccionadas del grupo compuesto por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas originadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares, tales como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma brocoalveolar y linfomas.

15 Además, se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales que están seleccionadas del grupo compuesto por neumonías originadas por infección tales como, por ejemplo, debidas a una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis debida a diversa génesis, tales como aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por radiación o fibrosis, colagenosis tal como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis tal como, por ejemplo, morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

20 Además, se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o mucoviscidosis.

Además, se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como, por ejemplo, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

25 Además, se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

Además, se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto).

30 Además, se prefiere el uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

35 Con preferencia especial, la presente invención se refiere al uso de la formulación medicamentosa según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC. Es de singular importancia el uso antes mencionado para la preparación de un medicamento para el tratamiento una vez al día de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia especial para el tratamiento una vez al día de asma o EPOC.

Además, la presente invención se refiere a una formulación medicamentosa para el tratamiento de las enfermedades precedentemente mencionadas, caracterizada porque la formulación medicamentosa según la invención precedentemente mencionada se aplica en cantidades terapéuticamente eficaces.

40 La presente invención se refiere a una formulación líquida del compuesto **1** aplicable por inhalación, debiendo satisfacer la formulación líquida conforme a la invención altos estándares de calidad. La formulación según la invención puede ser inhalada, en este caso, por vía peroral o pernasal. A fin de obtener una distribución óptima de los principios activos de las sustancias activas en el pulmón, se ofrece la aplicación de una formulación líquida que prescinde de gases propelentes por medio de inhaladores apropiados para ese fin. La aplicación por inhalación de
45 una formulación de este tipo se puede efectuar tanto por vía oral como nasal. Son especialmente apropiados aquellos inhaladores que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación en la dosis terapéuticamente necesaria dentro de unos pocos segundos en un aerosol apropiado desde un punto de vista terapéutico-inhalativo. En el marco de la presente invención, se prefieren aquellos nebulizadores, en los que ya se puede nebulizar una cantidad inferior a 100 microlitros, con preferencia inferior a 50 microlitros, con gran preferencia inferior a 25
50 microlitros de disolución de principio activo con un disparo o dos disparos formando un aerosol con un tamaño de partícula medio (o bien diámetro de partícula) inferior a 20 micrómetros, con preferencia inferior a 10 micrómetros, de modo que la proporción inhalable del aerosol ya equivalga a la cantidad terapéuticamente eficaz.

55 Un dispositivo de este tipo para la administración libre de gas propelente de una cantidad dosificada de un medicamento líquido para aplicación por inhalación se describe detalladamente, por ejemplo, en la solicitud internacional de patente WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods", como también en el documento WO 97/12687, allí las Figuras 6a y 6b y la correspondiente descripción. En un nebulizador de este tipo se transforma una

disolución medicamentosa en un aerosol por medio de alta presión de hasta 500 bar usual para los pulmones y se pulveriza. Se hace referencia expresamente en su totalidad a todas las referencias mencionadas en el marco de la descripción de la presente invención.

5 En inhaladores de este tipo se almacenan las formulaciones de disolución en un reservorio. En este caso es necesario que las formulaciones de principios activos utilizadas presenten una estabilidad al almacenamiento suficiente y, al mismo tiempo, estén constituidas de modo que se puedan aplicar directamente con la menor manipulación posible, respondiendo a la finalidad médica. Además, no deben presentar componentes que puedan interactuar con el inhalador de modo que se vean afectados el inhalador o a la calidad farmacéutica de la disolución o bien el aerosol generado.

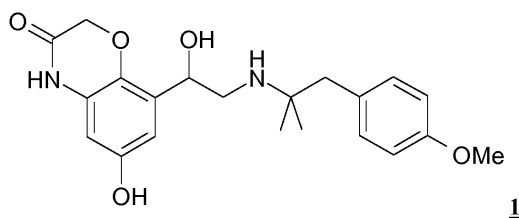
10 Para nebulizar la disolución se utiliza una tobera especial tal como describen, a modo de ejemplo, el documento WO 94/07607 o el documento WO 99/16530. Aquí se hace expresa referencia a ambos.

15 Es objeto de la presente invención proporcionar una formulación acuosa, etanólica o acuoso-etanólica del compuesto de la fórmula 1, que satisfaga los altos estándares que son necesarios para poder nebulizar óptimamente una disolución por medio de los inhaladores mencionados al comienzo. La formulación de principios activos según la invención debe presentar en este caso una suficiente calidad farmacéutica, es decir, debe ser farmacéuticamente estable durante un período de almacenamiento de algunos años, con preferencia de al menos un año, con mayor preferencia de dos años.

Además, estas formulaciones de disolución sin gas propelente se deben poder nebulizar por medio de un inhalador a presión, en donde la masa aplicada en el aerosol generado es reproducible dentro de un intervalo definido.

20 Las referencias al compuesto de la fórmula 1 siempre incluyen en el marco de la presente invención todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles de este compuesto. Las referencias al compuesto de la fórmula 1 incluyen en el marco de la presente invención, además, todos los posibles solvatos e hidratos que pueden ser formados por este compuesto.

25 Una referencia al compuesto 1' que resulta eventualmente del marco de la presente invención debe ser considerada como referencia a la base libre farmacológicamente activa contenida en las sales 1 de la siguiente fórmula



30 La concentración del compuesto de la fórmula 1 respecto de la proporción en base libre farmacológicamente activa 1' en la formulación medicamentosa según la invención varía, de acuerdo con la invención, de aproximadamente 0,75 a 200 mg por 100 ml. Con preferencia especial, 100 ml de las formulaciones según la invención contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de 1.

El valor pH de la formulación según la invención oscila preferentemente, según la invención, en un intervalo de 2,0 a 6,5, con preferencia entre 2,2 y 5,0, con preferencia especial entre aproximadamente 3,0 y 4,5.

35 El valor pH se ajusta por adición de ácidos farmacológicamente tolerables. Para ello se pueden utilizar ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente tolerables. Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos están seleccionados del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

40 Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados están seleccionados del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, atribuyéndose especial importancia según la invención al ácido clorhídrico. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico, prefiriéndose especialmente según la invención ácido cítrico. Eventualmente también se pueden utilizar mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, p. ej., como saborizantes o antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico.

45 Eventualmente, también se pueden emplear bases farmacológicamente tolerables para titular con precisión el valor del pH. Como bases son apropiados, por ejemplo, hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. Ion alcalino preferido es sodio. Si se utilizan bases de este tipo, se debe tener en cuenta que también las sales resultantes, que luego están contenidas en la formulación medicamentosa lista para usar, sean farmacológicamente aceptables con el

ácido antes mencionado.

La formulación según la invención puede contener formadores de complejos como otros componentes. Por formadores de complejos se entienden en el marco de la presente invención moléculas que están en condiciones de formar uniones de complejos. Con preferencia, por medio de estos compuestos se deben complejizar cationes, con preferencia especial cationes metálicos. Las formulaciones según la invención contienen preferentemente como formadores de complejos ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, p. ej., EDTA sódico, o bien EDTA disódico. Con preferencia se utiliza edetato disódico, eventualmente en forma de sus hidratos, con preferencia especial en forma de su dihidrato. Si en el marco de las formulaciones según la invención se usan formadores de complejos, su contenido varía preferentemente en un intervalo de 1 a 50 mg por 100 ml, con preferencia especial en un intervalo de 2 a 15 mg por 100 ml de la formulación según la invención. Con preferencia, las formulaciones según la invención contienen un formador de complejos en una cantidad de aproximadamente 4 a 12 mg por 100 ml, con preferencia especial de aproximadamente 10 mg por 100 ml de la formulación según la invención.

Rige lo mismo, tal como ya se detalló para el edetato disódico, para posibles aditivos comparables con EDTA o sus sales que presentan propiedades formadoras de complejos y que se pueden utilizar en su lugar tales como, por ejemplo, ácido nitrilotriacético y sus sales.

A la formulación según la invención se pueden añadir otros coadyuvantes farmacológicamente tolerables. Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable y terapéuticamente adecuada que no es un principio activo, pero que, junto con el principio activo, se puede formular en el disolvente farmacológicamente apropiado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto digno de mencionar o al menos un efecto farmacológico no deseado. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, p. ej., estabilizantes, antioxidantes y/o conservantes que prolongan el período de uso de la formulación medicamentosa lista, así como saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos del estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio.

Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que aparecen en el organismo humano.

Se pueden utilizar conservantes para proteger a la formulación de una contaminación con gérmenes patógenos. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o bien benzoatos tales como benzoato de sodio en las concentraciones conocidas del estado de la técnica. Con preferencia, a la formulación según la invención se añade cloruro de benzalconio. La cantidad del cloruro de benzalconio varía, en este caso, entre 1 mg y 50 mg por 100 ml de formulación, con preferencia entre aproximadamente 2 y 15 mg por 100 ml, con preferencia especial aproximadamente entre 3 y 12 mg por 100 ml, con preferencia especial entre aproximadamente 4 y 10 mg por 100 ml de la formulación según la invención. Se puede utilizar también cloruro de benzalconio según la invención en mezcla con otros conservantes.

Una formulación preferida contiene, además del disolvente agua y los compuestos de la fórmula **1**, ya sólo cloruro de benzalconio, edetato sódico y el ácido necesario para ajustar el valor del pH.

La formulación medicamentosa según la invención del compuesto de la fórmula **1** se usa preferentemente en un inhalador del tipo precedentemente descrito, a fin de generar los aerosoles sin gas propelente según la invención. Por ello, en este lugar se hace referencia nuevamente de forma expresa a los documentos de patente descritos al comienzo, de los cuales se hace referencia íntegramente en la presente.

Como se describió inicialmente, se revela una forma de realización con desarrollo ulterior del inhalador preferido en el documento WO 97/12687 (véanse allí especialmente las Figuras 6a y 6b y las correspondientes partes de la descripción). Ese nebulizador (Respimat[®]) se puede utilizar ventajosamente para producir los aerosoles inhalables según la invención. Debido a su forma cilíndrica y un tamaño práctico de menos de 9 a 15 cm de longitud y 2 a 4 cm de ancho, los pacientes pueden portar este dispositivo en todo momento. El nebulizador pulveriza un volumen definido de la formulación medicamentosa aplicando presiones elevadas a través de pequeñas toberas, de modo que se producen aerosoles inhalables.

El pulverizador preferido se compone esencialmente de una parte superior de carcasa, una carcasa de bomba, una tobera, un dispositivo tensor de bloqueo, una carcasa de resorte, un resorte y un recipiente de depósito, caracterizado porque

- presenta una carcasa de bomba fijada en la parte superior de la carcasa, la que porta en un extremo un cuerpo de tobera con la tobera o bien la disposición de toberas,
- un émbolo hueco con un cuerpo de válvula,
- una brida secundaria, en la que está fijada el émbolo hueco, y que se encuentra en la parte superior de la

carcasa,

- un dispositivo tensor de bloqueo que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
 - una carcasa de resorte con el resorte incluido en la misma, que está colocada de forma rotativa en la parte superior de la carcasa mediante un cojinete de pivote,
- 5 - una parte inferior de carcasa, que está insertada en sentido axial sobre la carcasa de resorte.

El émbolo hueco con un cuerpo de válvula es equivalente a un dispositivo divulgado en el documento WO 97/12687. Asoma parcialmente dentro del cilindro de la carcasa de bomba y está dispuesto de modo axialmente desplazable dentro del cilindro. Especialmente se hace referencia a las Figuras 1-4 - en especial a la Figura 3 - y las correspondientes partes de la descripción de la solicitud de patente internacional que se mencionó previamente. El émbolo hueco con cuerpo de válvula en su extremo de alta presión, en el momento de accionarse el resorte, ejerce una presión de 5 a 60 MPa (aproximadamente 50 a 600 bar), con preferencia 10 a 60 MPa (aprox. 100 a 600 bar) sobre el fluido, la disolución medida de principio activo. En este caso, son de preferencia volúmenes de 10 a 50 microlitros, con especial preferencia volúmenes de 10 a 20 microlitros, con mayor preferencia aún un volumen de 10 a 15 microlitros por disparo.

10 El cuerpo de válvula se ubica preferentemente en el extremo del émbolo hueco que está orientado hacia el cuerpo de la tobera.

Con preferencia, la tobera en el cuerpo de tobera está microestructurada, es decir, se fabricó mediante microtécnica. Cuerpos de tobera microestructurados se divulgan, por ejemplo, en el documento WO-99/16530; por lo tanto, se hace referencia al contenido de este escrito, especialmente a la Figura 1 allí revelada y a su descripción. El cuerpo de tobera se compone, p. ej., de dos placas de vidrio y/o de silicio firmemente unidas entre sí, de las cuales al menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de entrada de las toberas con el lado de salida de las toberas. Del lado de salida de la tobera se ubica una abertura redonda o no redonda de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 a 15 micrómetros de ancho, donde la profundidad es preferentemente de 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud es de 7 a 9 micrómetros. En el caso de varias aberturas de toberas, siendo dos de preferencia, las direcciones de expelido de las toberas en el cuerpo de tobera pueden ser paralelas entre sí o están inclinadas una contra la otra en dirección a la abertura de tobera. En el caso de un cuerpo de tobera con al menos dos aberturas de tobera del lado de salida, las direcciones de expelido pueden estar inclinadas mutuamente en un ángulo de 20 grados a 160 grados, siendo de preferencia un ángulo de 60 a 150 grados, de especial preferencia de 80 a 100°. Las aberturas de toberas están dispuestas preferentemente a una distancia de 10 a 200 micrómetros, con mayor preferencia a una distancia de 10 a 100 micrómetros, con especial preferencia de 30 a 70 micrómetros. De máxima preferencia son 50 micrómetros.

Las direcciones de expelido se encuentran, por lo tanto, en el entorno de las aberturas de las toberas.

La formulación medicamentosa líquida llega, como se indicó previamente, con una presión inicial de hasta 600 bares, con preferencia de 200 a 300 bares al cuerpo de tobera y es pulverizada a través de las aberturas de toberas en un aerosol inhalable. El tamaño preferido de partículas del aerosol es de hasta 20 micrómetros, con preferencia de 3 a 10 micrómetros.

El dispositivo tensor de bloqueo incluye un resorte, con preferencia un resorte a presión cilíndrico helicoidal, como depósito para la energía mecánica. El resorte actúa sobre la brida secundaria como pieza desplazable, cuyo movimiento es determinado por la posición de una pieza de bloqueo. El recorrido de la brida secundaria es limitado de forma precisa mediante un tope superior y uno inferior. El resorte se tensa preferentemente mediante un engranaje de transmisión de fuerza, por ejemplo un mecanismo helicoidal corredizo, a través de un momento de torsión externo, que es generado al girar la parte superior de la carcasa contra la carcasa del resorte en la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y la brida secundaria incluyen un engranaje en cuña de uno o varios cambios.

La pieza de bloqueo con las superficies de bloqueo ingresantes está dispuesta de forma anular alrededor de la brida secundaria. Está compuesta, p. ej., por un anillo de plástico o metal que se deforma elásticamente. El anillo está dispuesto en un plano vertical al eje del pulverizador. Después de tensar el resorte, las superficies de bloqueo del eslabón de bloqueo se desplazan colocándose en el camino de la brida secundaria y evitan que se afloje el resorte. El eslabón de bloqueo es accionado mediante una tecla. La tecla de accionamiento está unida o acoplada con el eslabón de bloqueo. Para accionar el sistema tensor de bloqueo, la tecla de accionamiento es desplazada paralelamente al plano del anillo, prefiriéndose que se introduzca en el pulverizador; en este caso, el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. Se describen detalles constructivos del sistema tensor de bloqueo en el documento WO 97/20590.

La parte inferior de la carcasa se desplaza en sentido axial sobre la carcasa del resorte y recubre el cojinete, la propulsión del husillo y el depósito para el líquido.

Al accionar el pulverizador, la parte superior de la carcasa es girada contra la parte inferior de la carcasa, en donde

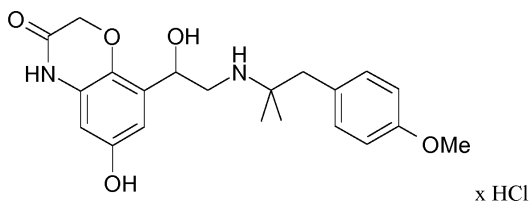
- la parte inferior de la carcasa arrastra la carcasa del resorte. Con ello, el resorte es comprimido y tensado a través del mecanismo helicoidal corredizo, y el sistema de bloqueo corredizo se encastra automáticamente. El ángulo de giro es preferentemente una fracción entera de 360 grados, p. ej., 180 grados. Simultáneamente con el tensado del resorte, la pieza secundaria en la parte superior de la carcasa se desplaza en un tramo predeterminado, el émbolo hueco se retira dentro del cilindro en la carcasa de bomba, por lo que una cantidad parcial del líquido es aspirada desde el recipiente de depósito a la cámara de alta presión previa a la tobera.
- Eventualmente, en el pulverizador se pueden insertar sucesivamente para ser usados varios depósitos recambiables que contienen el líquido que debe ser pulverizado. El depósito contiene la preparación en aerosol según la invención.
- El proceso de pulverización es iniciado mediante una leve opresión de la tecla de accionamiento. En este caso, el sistema de bloqueo deja libre el camino para la pieza secundaria. El resorte tensado empuja el émbolo dentro del cilindro de la carcasa de bomba. El fluido es expelido de la tobera del nebulizador en forma pulverizada.
- Se revelan otros detalles de construcción en las solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que se hace referencia en la presente.
- Los componentes del pulverizador (nebulizador) son de un material acorde a la función. La carcasa del pulverizador y - en tanto lo permita su función - también las demás partes son preferentemente de plástico, p. ej., están fabricadas en un procedimiento de moldeo por inyección. A los fines medicinales se utilizan materiales que sean fisiológicamente aptos.
- En las Figuras 6 a/b del documento WO 97/12687 se describe el nebulizador (Respimat[®]), con el cual pueden ser inhaladas las preparaciones acuosas en aerosol según la invención. La Figura 6 a muestra un corte longitudinal a través del pulverizador con el resorte tensado, la Figura 6 b muestra un corte longitudinal a través del pulverizador con el resorte sin tensión.
- La parte superior (51) de la carcasa contiene la carcasa de bomba (52), en cuyo extremo se ha colocado el soporte (53) para la tobera de pulverización. En el soporte se encuentra el cuerpo de tobera (54) y un filtro (55). El émbolo hueco (57) fijado en la brida secundaria (56) del sistema tensor de bloqueo asoma parcialmente dentro del cilindro de la carcasa de bomba. En su extremo el émbolo hueco porta el cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco está obturado mediante la junta (59). Dentro de la parte superior de la carcasa se encuentra el tope (60), en donde se apoya la brida secundaria estando el resorte sin tensión. En la brida secundaria se encuentra el tope (61), en donde apoya la brida secundaria estando el resorte tensado. Después de tensar el resorte, el eslabón de bloqueo (62) se ubica entre el tope (61) y un apoyo (63) en la parte superior de la carcasa. La tecla de accionamiento (64) está unida con el eslabón de bloqueo. La parte superior de la carcasa finaliza en la boquilla (65) y está cerrada con la tapa de protección (66) que puede ser superpuesta.
- La carcasa de resorte (67) con el resorte de presión (68) está colocada de forma rotativa en la parte superior de la carcasa mediante las lengüetas a resorte (69) y los cojinetes rotativos. La parte inferior de la carcasa (70) está desplazada sobre la carcasa de resorte. Dentro de la carcasa de resorte se encuentra el depósito recambiable (71) para el líquido que debe ser pulverizado (72). El depósito está cerrado con el tapón (73), a través del cual el émbolo hueco asoma dentro del recipiente de depósito y se sumerge con su extremo en el líquido (reserva de disolución de principio activo).
- En la superficie externa de la carcasa de resorte está colocado el husillo (74) para el mecanismo mecánico de conteo. En el extremo del husillo, que está orientado hacia la parte superior de la carcasa, se encuentra el piñón de propulsión (75). Sobre el husillo se encuentra la corredera (76).
- El nebulizador que se describió previamente es adecuado para nebulizar las preparaciones en aerosol según la invención en un aerosol adecuado para la inhalación.
- Si la formulación de la invención se nebuliza aplicando la técnica (Respimat[®]) que se describió precedentemente, la masa expelida debería ser equivalente a al menos 97%, con preferencia al menos 98% de todos los accionamientos del inhalador (disparo o disparos) de una cantidad definida con un rango de tolerancia de a lo sumo 25%, preferentemente 20% de esta cantidad. Con preferencia, se expelen por disparo entre 5 y 30 mg de formulación como masa definida, con especial preferencia entre 5 y 20 mg.
- La formulación según la invención también puede nebulizarse mediante otros inhaladores que los anteriormente descritos, por ejemplo mediante los inhaladores Jet-Stream.
- La presente invención se refiere además a un kit de inhalación que se compone de una de las preparaciones medicamentosas según la invención que se describieron previamente y un inhalador adecuado para la nebulización de esta formulación medicamentosa.
- La presente invención se refiere preferentemente a un kit de inhalación que se compone de una de las preparaciones medicamentosas según la invención que se describieron previamente y el inhalador Respimat[®] como

se describió con anterioridad.

Parte experimental

Los ejemplos de formulación recogidos a continuación sirven para una ulterior explicación.

- 5 I. Preparación de los compuestos de la fórmula 1: Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



- 10 a) 8-{2-[1,1-Dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona: A una disolución de 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)-etilamina en 100 mL de etanol se añaden a 70°C 7,5 g de glioxalhidrato de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona) y se deja agitar durante 15 minutos. A continuación se añade, en el lapso de 30 minutos a 10 hasta 20°C 1 g de borhidruro de sodio. Se agita durante una hora, se mezcla con 10 mL de acetona y se agita durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluye con 150 mL de acetato de etilo, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en 50 mL de metanol y 100 mL de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Tras añadir 100 mL de éter dietílico, precipita el producto. Los cristales se filtran, se lavan y se recristalizan en 50 mL de etanol.

- 15 Rendimiento: 7 g (68%; hidrocloreuro); punto de fusión = 232-234°C.

- 20 b) Hidrocloreuro de 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona: Se hidrogenan 6,8 g del compuesto bencilo previamente obtenido en 125 mL de metanol bajo la adición de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se libera del disolvente. Después de recristalizar el residuo en 50 mL de acetona y un poco de agua, se obtiene un sólido que se filtra y se lava.

Rendimiento: 5,0 g (89 %; hidrocloreuro); punto de fusión = 155-160°C.

- 25 Los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 3 se pueden obtener a partir del racemato, por ejemplo por medio de HPLC quiral (p. ej., columna: Chirobiotic T, 250 x 22,1 mm de la empresa Astec). Como fase móvil se puede emplear metanol con 0,05 % de trietilamina y 0,05% de ácido acético. El gel de sílice con una granulometría de 5 µm, al que se une covalentemente la glucoproteína teicoplanina, puede ser utilizado como material de columna.

- 30 Tiempo de retención (enantiómero R) = 40,1 min, tiempo de retención (enantiómero S) = 45,9 min. Ambos enantiómeros se obtienen según este método en forma de las bases libres y se pueden convertir en las correspondientes sales por adición de ácidos por reacción con el ácido deseado (por ejemplo, ácido clorhídrico) de acuerdo con formas de proceder conocidas en general en el estado de la técnica.

- Conforme a la invención, tiene singular importancia el enantiómero R del Ejemplo 3.

II. Ejemplos de formulación

En la siguiente tabla se resumen ejemplos de formulación según la invención del enantiómero R del compuesto del Ejemplo 3: 100 ml de formulación medicamentosa contienen en agua purificada o agua para inyección:

Ejemplo	1 (1'-HCl) (mg)	Cloruro de benzalconio (mg)	Edetato disódico dihidrato (mg)	Ácido cítrico (mg)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	90	10	10	3
9	23	10	10	3
10	2,7	10	10	3
11	0,5	15	10	2

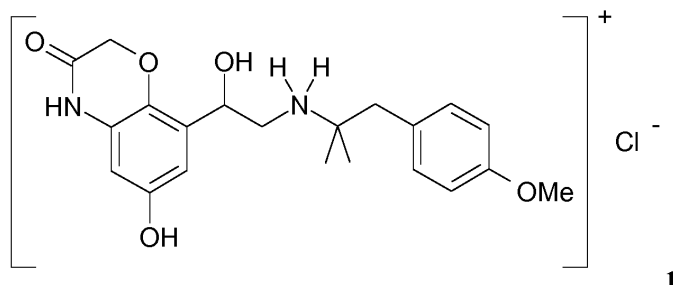
ES 2 575 925 T3

En la siguiente tabla se resumen ejemplos de formulación según la invención del enantiómero R del compuesto del Ejemplo 3. 100 ml de formulación medicamentosa contienen:

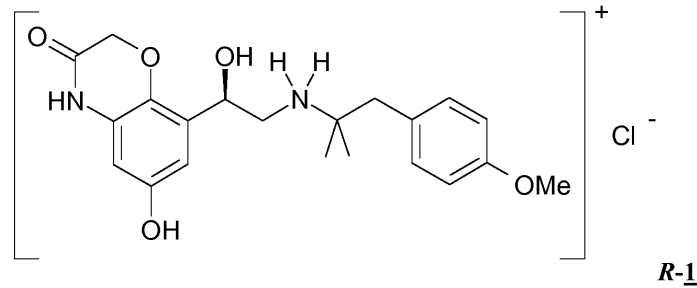
Ejemplo	1 (1'-HCl) (mg)	Cloruro benzalconio (mg)	de	Edetato disódico dihidrato (mg)	Ácido cítrico (mg)	Hasta 100 ml con mezcla etanol / agua (% m/m)
1	10	10		10	3	20/80
2	10	10		10	3	50/50
3	1,0	5		-	3	70/30
4	100	-		10	5	70/30
5	10	-		20	2	70/30
6	1,0	-		10	3	90/10
7	0,5	-		10	2	90/10
8	1000	-		-	4	90/10
9	100	-		-	3	90/10
10	10	-		-	4	95/5
11	2,5	-		-	3	95/5
12	0,5	5		-	3	95/5
13	10	-		5	3	100/0
14	10	5		-	3	100/0

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n medicamentosa que contiene como 3nico principio activo un compuesto de la f3rmula general 1



- 5 eventualmente en forma de sus taut3meros, enanti3meros, mezclas de los enanti3meros, racematos o solvatos, al menos un 3cido farmacol3gicamente compatible , eventualmente otros coadyuvantes y/o formadores de complejos farmacol3gicamente compatibles, as3 como, en calidad de disolvente, agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol, siendo la concentraci3n del compuesto de f3rmula 1, referida a la porci3n de base libre 1' farmacol3gicamente eficaz, de 0,75 a 200 mg por cada 100 ml.
- 10 2. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 1,, en la que el 3cido farmacol3gicamente tolerable se selecciona de los 3cidos inorg3nicos 3cido clorh3drico, 3cido bromh3drico, 3cido n3trico, 3cido sulf3rico y 3cido fosf3rico o de los 3cidos org3nicos 3cido asc3rbico, 3cido c3trico, 3cido m3lico, 3cido tart3rico, 3cido maleico, 3cido succ3nico, 3cido fum3rico, 3cido ac3tico, 3cido f3rmico y 3cido propi3nico.
3. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 3 2, caracterizada por un valor pH de 2,5 a 6,5.
- 15 4. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que como coadyuvante contiene cloruro de benzalconio.
5. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 4, caracterizada por que el contenido en cloruro de benzalconio es de 1 a 50 mg por 100 ml de disoluci3n.
- 20 6. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la concentraci3n del compuesto de f3rmula 1 referida a la proporci3n de base libre 1' farmacol3gicamente eficaz es de 1 a 100 mg por cada 100 ml.
7. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que como otro componente contiene un formador de complejos.
- 25 8. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 7, caracterizada por que el contenido en formadores de complejos es de 1 a 50 mg por cada 100 ml de disoluci3n.
9. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que como disolvente contiene agua pura.
10. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que como disolvente contiene etanol puro.
- 30 11. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que como disolvente contiene una mezcla de agua y etanol.
12. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 11, caracterizada por que como disolvente contiene una mezcla de agua y etanol, en la que la proporci3n porcentual en masa de etanol est3 en el intervalo entre 5 y 99 % de etanol.
- 35 13. Formulaci3n medicamentosa que, como 3nico principio activo, contiene una base libre de la f3rmula **R-1**



- eventualmente en forma de sus tautómeros o solvatos, al menos un ácido farmacológicamente compatible, eventualmente otros coadyuvantes y/o formadores de complejos farmacológicamente compatibles, así como, en calidad de disolvente, agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol, siendo la concentración del compuesto de fórmula **R-1**, referida a la porción de base libre **1'** farmacológicamente eficaz, de 0,75 a 200 mg por cada 100 ml.
- 5
14. Formulación medicamentosa (100 ml) en agua purificada, en donde están contenidos 23 mg de principio activo de un compuesto de la fórmula (**R-1**), 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato disódico dihidrato y 3 mg de ácido cítrico.
- 10
15. Uso de una formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
16. Kit de inhalación compuesto por una formulación medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 y un inhalador apropiado para la nebulización de esta formulación medicamentosa.
17. Kit de inhalación según la reivindicación 16, en donde el inhalador es un Respimat®.