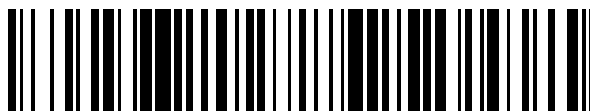


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 104**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2012 PCT/EP2012/056575**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO2012140081**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2012 E 12712699 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2696871**

54 Título: **Aclidinio para el uso en la mejora de la calidad del sueño en pacientes con enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

15.04.2011 EP 11382114
16.06.2011 US 201161497771 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GARCIA GIL, MARIA, ESTHER;
DE MIQUEL SERRA, GONZALO y
SALA PEINADO, MARIA, JOSE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 610 104 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

Acclidinio para el uso en la mejora de la calidad del sueño en pacientes con enfermedades respiratorias.

5 *Campo de la invención*

La invención se refiere a un nuevo uso del acclidinio, el cual se puede usar ventajosamente para mejorar la calidad del sueño en pacientes con enfermedades respiratorias.

10 *Antecedentes de la invención*

Las enfermedades respiratorias como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituyen un importante programa de salud global cuya incidencia está aumentando en todo el mundo. Generalmente se caracterizan por una disfunción inflamatoria de las vías respiratorias que provoca broncoconstricción.

15

En el asma, la inflamación es provocada por la exposición a diversos desencadenantes, incluidos alérgenos y virus, que activan componentes de las respuestas inmunológicas tanto innatas como adquiridas. En la EPOC, la inflamación se debe principalmente a la exposición a partículas y gases nocivos, en particular a humo de cigarrillo. El término EPOC no abarca un solo estado patológico sino varios trastornos, tales como bronquitis crónica o enfisema.

20

Como consecuencia de los síntomas pulmonares, tales como disnea (falta de aliento), fatiga, tos, sibilancia, opresión o congestión en el pecho y producción de esputo, el asma y la EPOC con frecuencia están asociadas a un grave deterioro de las funciones físicas. Muchos pacientes con enfermedades respiratorias se quejan de la gran repercusión de estos síntomas en la calidad del sueño.

25

Después de la disnea y la fatiga, las quejas relacionadas con el sueño constituyen el tercer síntoma comunicado con más frecuencia por los pacientes con EPOC (Kinsman y col., Chest, 1983, 83, 755-761). En el caso del asma, el 80% de los pacientes se despiertan al menos ocasionalmente a causa de sibilancias y tos nocturnas, y muchos pacientes con asma estable grave se despiertan prácticamente todas las noches (Turner-Warwick, M.; Am. J. Med., 30 1988, 85 (supl. 1B), 6-8).

30

Las quejas relacionadas con el sueño comunicadas con frecuencia por los pacientes con enfermedades respiratorias son, por ejemplo, prolongación de la latencia del sueño, dificultad para mantener el sueño, agitación y despertares frecuentes, sueño ligero, reducción del periodo total de sueño, despertar precoz e incapacidad para volver a conciliar el sueño, insomnio generalizado y, en conjunto, una mala calidad del sueño. Una somnolencia diurna excesiva y una actividad física limitada durante el día debido a la falta de aliento por la mañana también son consecuencias comunes de la peor calidad del sueño.

35

Estos trastornos del sueño tienden a volverse más graves a medida que avanza la enfermedad y reducen sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con enfermedades respiratorias.

40

Habitualmente se prescriben a los pacientes que sufren de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, tales como asma o EPOC, agentes broncodilatadores para inhalación, como los agonistas beta-adrenérgicos o los antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos (conocidos comúnmente como anticolinérgicos o antimuscarínicos). Todos los anticolinérgicos disponibles en el mercado son derivados sintéticos del tropano e incluyen ipratropio, oxitropio y tiotropio. El tiotropio es el único anticolinérgico de acción prolongada disponible actualmente en el mercado.

45

Se sabe que la influencia del ritmo circadiano sobre la capacidad de respuesta de las vías respiratorias y la resistencia de las vías respiratorias es mucho mayor en los pacientes con enfermedades respiratorias que en los individuos normales. En consecuencia, los pacientes con enfermedades respiratorias son especialmente propensos a la broncoconstricción durante la noche y de madrugada, siendo este el factor principal que afecta a la calidad del sueño. Por lo tanto, resulta muy deseable disponer de un tratamiento dirigido a superar o prevenir la broncoconstricción durante la noche. Sin embargo, un estudio realizado por Calverley y col., Thorax, 2003, 58 (10), 55 855-860, muestra que la administración del broncodilatador de acción prolongada tiotropio por la tarde no provoca una mayor broncodilatación durante la noche que cuando se administra solo por la mañana.

50

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que el acclidinio disminuye significativamente la incidencia de los trastornos del sueño observados comúnmente en los pacientes con enfermedades respiratorias, aumentando de

este modo la calidad del sueño y la calidad de vida en general.

El aclidinio es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]-octano, un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada que se está desarrollando en Almirall para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, especialmente del asma y la EPOC, por vía inhalatoria. Se ha descrito por primera vez en el documento WO 01/04118.

El documento EP 2100599 A1 describe una composición para inhalación que contiene aclidinio para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10 Virk D, European Journal of Neurology, vol. 17, nº supl. 3, septiembre de 2010 (09/2010), página 623, analiza los trastornos del sueño en individuos con diagnóstico de enfermedades respiratorias; asma, broncoectasia, EPOC y asbestosis.

15 El aclidinio se hidroliza rápidamente en el plasma humano para producir dos metabolitos inactivos, por lo que presenta un potencial menor para provocar efectos secundarios sistémicos y un margen de seguridad más amplio que los tratamientos anticolinérgicos inhalados disponibles actualmente. Su efecto adicional de mejorar la calidad del sueño es un descubrimiento inesperado de esta invención.

20 *Resumen de la invención*

La presente invención proporciona aclidinio o uno de sus estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la mejora de la calidad del sueño en pacientes con enfermedades respiratorias.

25 Preferentemente, el aclidinio se presenta en forma de una sal con un anión X⁻. Con especial preferencia, el anión X⁻ es bromuro.

En una realización preferida, el paciente con enfermedades respiratorias sufre una enfermedad seleccionada de entre bronquitis aguda o crónica, enfisema, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con especial preferencia enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En otra realización, el aclidinio se administra en forma de una composición farmacéutica adecuada para inhalación, preferentemente en forma de un polvo seco. La composición se puede administrar por medio de un dispositivo inhalador, más preferentemente por medio de Genuair®.

Una formulación de polvo seco comprende típicamente un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre mono-, di- o polisacáridos y alcoholes de azúcar. Preferentemente, el vehículo es lactosa.

40 El aclidinio se administra al menos una vez al día, preferentemente por la mañana o por la noche. Más preferentemente, el aclidinio se administra dos veces al día. En una realización especialmente preferida, el aclidinio se administra dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche.

La dosis eficaz de aclidinio que se ha de usar por inhalación es la equivalente a una dosis medida nominal de 100 a 45 1.000 microgramos de bromuro de aclidinio en polvo seco para inhalación, con más preferencia de 200 o 400 microgramos de bromuro de aclidinio.

En otra realización preferida, el aclidinio se administra conjuntamente con una medicación adicional adecuada para el tratamiento de enfermedades respiratorias, seleccionada, por ejemplo, de entre uno o más de los siguientes: 50 corticosteroides, agonistas beta-adrenérgicos, inhibidores de la PDE4, antihistamínicos, anticuerpos anti-IgE, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr quinasa, inhibidores de la p38 quinasa y/o antagonistas del receptor NK1. Las medicaciones adicionales pueden presentarse en la misma composición farmacéutica que el aclidinio o en composiciones farmacéuticas separadas. Preferentemente, la medicación adicional se selecciona de entre corticosteroides, agonistas beta-adrenérgicos y/o inhibidores de la PDE4.

55 La mejora de la calidad del sueño en el paciente con enfermedades respiratorias obtenida con aclidinio se puede medir observando la reducción de uno o más de los síntomas siguientes:

a) Latencia del sueño

- b) Número total de despertares
- c) Despertares precoces
- d) Dificultad para mantener el sueño
- e) Sueño ligero
- 5 f) Insomnio
- g) Somnolencia o fatiga diurna
- h) Limitación de las actividades durante la mañana

y/o mediante el aumento del periodo total de sueño.

10

Entre los factores clínicos que pueden contribuir a mejorar la calidad del sueño por medio de acilidinio se encuentra la reducción de una o más de las molestias respiratorias siguientes durante el periodo de sueño:

- a) Gravedad y/o frecuencia de la tos
- 15 b) Producción de esputo
- c) Sibilancias
- d) Opresión en el pecho
- e) Congestión en el pecho
- f) Broncoconstricción
- 20 g) Apnea
- h) Necesidad de medicación de rescate

La invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que comprende acilidinio para mejorar la calidad del sueño en los pacientes con enfermedades respiratorias.

25

Descripción detallada de la invención

El acilidinio se administra típicamente en forma de una sal con un anión X⁻, siendo X⁻ un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente. Más típicamente, X⁻ es un anión derivado de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o de un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. Con más preferencia, el acilidinio se encuentra en forma de bromuro de acilidinio.

30

El compuesto de la invención puede existir en las formas solvatadas y no solvatadas. El término solvato se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables. El término hidrato se emplea cuando dicho disolvente es agua. Ejemplos de formas solvatadas incluyen sin limitación los compuestos de la invención asociados con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. En la presente invención se contempla específicamente que una molécula de disolvente esté asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, como un hidrato.

35

40

Se entiende que los términos "tratamiento" y "tratar" abarcan el alivio de los síntomas de una enfermedad o afección y/o la eliminación o reducción de la causa de la enfermedad o afección y/o la prevención de la aparición de la enfermedad o sus síntomas.

45

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para lograr el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

El acilidinio también se puede usar en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos indicados anteriormente. El acilidinio se puede combinar, por ejemplo, con corticosteroides o glucocorticoides, agonistas beta-adrenérgicos, inhibidores de la PDE4, antihistamínicos, anticuerpos anti-IgE, antagonistas de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr quinasa, inhibidores de la p38 quinasa y/o agonistas del receptor NK-1.

50

Los corticosteroides que se pueden combinar con acilidinio en la presente invención incluyen, en particular, aquellos que son adecuados para la administración por inhalación en el tratamiento de enfermedades o afecciones respiratorias, por ejemplo prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de

- fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicartrato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de
- 5 betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona. Se prefieren especialmente la budesonida y la mometasona.
- 10 Los agonistas beta-adrenérgicos que se pueden combinar con aclidinio en la presente invención incluyen, en particular, los agonistas β 2-adrenérgicos útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones respiratorias, seleccionados, por ejemplo, del grupo formado por arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nalmeterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet,
- 15 sulfonoterol, terbutalina, tulobuterol, vilanterol, olodaterol, KUL-1248, LAS-100977, carmoterol e indacaterol, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. El agonista β 2-adrenérgico es preferentemente un agonista β 2-adrenérgico de acción prolongada seleccionado, por ejemplo, del grupo formado por formoterol, salmeterol, carmoterol, vilanterol, olodaterol, LAS-100977 e indacaterol, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 Los inhibidores de la PDE4 que se pueden combinar con aclidinio en la presente invención incluyen denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloruro de drotaverina, liramilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-
- 25 4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidrocloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (supl. 45): resumen 2557) y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT número WO03/097613 y el documento
- 30 PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613.

El aclidinio para uso en la presente invención se puede administrar por cualquier vía adecuada para proporcionar una acción antimuscarínica local. Preferentemente se administra por inhalación, por ejemplo en forma de polvo, spray o aerosol, preferentemente en forma de polvo seco. Las composiciones farmacéuticas que comprenden

35 aclidinio se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica.

Los medicamentos de administración en polvo seco para inhalación presentan idealmente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es normalmente de 1-10 μ m,

40 preferentemente de 2-5 μ m. Las partículas con un tamaño superior a 20 μ m son generalmente demasiado grandes para penetrar en las vías respiratorias pequeñas cuando se inhalan. Para alcanzar estos tamaños de partícula, el tamaño de las partículas del principio activo producido se puede reducir mediante medios convencionales, por ejemplo por micronización o técnicas de fluidos supercríticos. La fracción deseada se puede separar por clasificación por aire o tamizado. Preferentemente, las partículas son cristalinas.

45 Resulta difícil obtener una reproducibilidad a dosis altas con polvos micronizados debido a su escasa fluidez y su tendencia extrema a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco las partículas deberán ser grandes mientras permanecen en el inhalador pero pequeñas cuando se descargan en el tracto respiratorio. Por ello, generalmente se emplea un excipiente, por ejemplo un mono-, di- o polisacárido o un alcohol

50 de azúcar, como lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente normalmente es mucho mayor que el del medicamento inhalado de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, esta se presenta típicamente en forma de partículas de lactosa, preferentemente alfa-lactosa monohidrato cristalino, con un tamaño medio de partícula comprendido en el intervalo de, por ejemplo, 20-1000 μ m, preferentemente en el intervalo de 90-150 μ m. En una realización, las partículas de lactosa para uso en las formulaciones de la invención presentan un d10 de 90-

55 160 μ m, un d50 de 170-270 μ m y un d90 de 290-400 μ m.

Los materiales de lactosa adecuados para el uso en la presente invención se pueden adquirir en el mercado, 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 y Lactohale 100-300).

La relación en peso entre las partículas de lactosa y el aclidinio depende del dispositivo inhalador usado, pero típicamente es, por ejemplo, de 5:1 a 200:1, por ejemplo de 50:1 a 150:1, por ejemplo de 60-70:1.

5 En una realización preferida, el aclidinio se administra en forma de una formulación de polvo seco de bromuro de aclidinio en mezcla con lactosa, en una relación en peso entre aclidinio y lactosa de 1:50 a 1:150 adecuada para la administración mediante un inhalador de polvo seco, presentando las partículas de aclidinio un tamaño medio de partícula de 2 a 5 µm de diámetro, por ejemplo inferior a 3 µm de diámetro, y presentando las partículas de lactosa un d10 de 90-160 µm, un d50 de 170-270 µm y un d90 de 290-400 µm.

10

Las composiciones de polvo seco para la liberación tópica en el pulmón por inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para el uso en un inhalador o insuflador. Cada cápsula o cartucho puede contener en general entre 0,001 y 50 mg, más preferentemente entre 0,01 y 5 mg, del principio activo o la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente

15 aceptable del mismo. De forma alternativa, el/los principio(s) activo(s) se pueden presentar sin excipientes.

El envase de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples la formulación se puede medir previamente o medir durante el uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias

20 múltiples y (c) multidosis.

El aclidinio se administra preferentemente con un inhalador multidosis, más preferentemente con Genuair® (conocido anteriormente como Nocolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patente nº: WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008027.

25

Las dosis variarán dependiendo, por ejemplo, del individuo, el modo y la frecuencia de administración y la naturaleza y la gravedad de la afección que se ha de tratar. Las dosis diarias para un ser humano adulto de 70 kg pueden ser típicamente del orden de, por ejemplo, 100-1.000 microgramos de principio activo en forma de polvo seco para inhalación.

30

Ejemplo 1

En un ensayo de fase IIa cruzado, doble ciego, aleatorizado los pacientes con EPOC moderada a grave recibieron durante 15 días aclidinio 400 microgramos dos veces al día (por la mañana a las 9 h y por la tarde a las 21 h) y

35 placebo, con un periodo de lavado de 9 a 15 días entre los periodos de tratamiento.

La calidad del sueño se valoró mediante registros diarios en un diario de pacientes usando una escala del 0 al 4 de acuerdo con los siguientes criterios:

0	Ningún despertar
1	Despertar precoz o un solo despertar durante la noche
2	Despertar precoz o dos o más despertares durante la noche
3	Despertares durante la mayor parte de la noche
4	El paciente no pudo dormir en absoluto

40

Los pacientes tratados con aclidinio mostraron una calidad del sueño mejorada significativamente en comparación con los pacientes no tratados.

Ejemplo 2

45

En un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se valoraron la calidad del sueño y el uso de medicación de rescate durante el tratamiento con bromuro de aclidinio dos veces al día en pacientes con EPOC.

Los pacientes con EPOC y una relación FEV1/FVC <70% se aleatorizaron (1:1:1) a aclidinio 200 microgramos, 400

50

microgramos o placebo. La calidad del sueño se registró diariamente usando diarios electrónicos y un cuestionario que valoraba la frecuencia y gravedad de los síntomas y su efecto en las actividades matutinas. Igualmente se valoró el uso de medicación de rescate.

En la semana 12, el aclidinio había mejorado significativamente la calidad del sueño en comparación con placebo. El

aclidinio 200 µg y 400 µg redujo significativamente la gravedad de la apnea y la tos durante la noche, la frecuencia de despertares y la dificultad para volver a conciliar el sueño. Igualmente se redujeron la producción de esputo y el uso de medicación de rescate.

- 5 Ambas dosis de aclidinio redujeron significativamente la gravedad de la apnea de madrugada y la repercusión de la apnea y la tos en las actividades matutinas.

Ejemplo 3

- 10 En un ensayo de fase IIa cruzado, aleatorizado, doble ciego y doble simulación los pacientes con EPOC moderada a grave recibieron durante 15 días aclidinio 400 µg inhalado dos veces al día, tiotropio 18 µg una vez al día y placebo, con un periodo de lavado de 9-15 días entre los periodos de tratamiento.

La incidencia de dificultades para dormir se registró diariamente en un diario de pacientes. Como en el ejemplo 1, las

- 15 puntuaciones iban de 0 (ninguna dificultad para dormir) a 1-4 (gravedad creciente de las dificultades para dormir). Después se midió el cambio en la puntuación producido por cada tratamiento con respecto a la inicial.

La puntuación media (+/- ETM) de los pacientes tratados con tiotropio ascendió a -0,011 (0,091), que es prácticamente idéntica a la inicial y muy similar a la puntuación de 0,061 (0,088) observada en los pacientes tratados

- 20 con placebo. No hay diferencias estadísticamente significativas entre estas dos puntuaciones ($p > 0,05$). Por el contrario, la puntuación de los pacientes tratados con aclidinio ascendió a -0,123 (0,089). En este caso sí existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo ($p < 0,05$).

Los resultados de este ensayo de fase IIa demuestran que la notable mejora de la calidad del sueño producida por

25 aclidinio no se observa cuando los pacientes son tratados con tiotropio, el fármaco anticolinérgico de referencia disponible actualmente en el mercado. Por lo tanto, este efecto inesperado del aclidinio no es obvio e implica un paso inventivo.

REIVINDICACIONES

1. Aclidinio o uno de sus estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la mejora de la calidad del sueño en pacientes con 5 enfermedades respiratorias.
2. Aclidinio para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el aclidinio está presente en forma de bromuro de aclidinio.
- 10 3. Aclidinio para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el paciente con enfermedades respiratorias sufre asma o la enfermedad pulmonar oclusiva crónica (EPOC).
4. Aclidinio para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aclidinio está presente en forma de una formulación de polvo seco adecuada para inhalación.
- 15 5. Aclidinio para el uso en una formulación de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 4, que proporciona una dosis nominal medida de aclidinio equivalente a entre 100 y 1.000 microgramos de bromuro de aclidinio por inhalación, preferentemente a 200 o 400 microgramos de bromuro de aclidinio.
- 20 6. Aclidinio para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aclidinio se administra una o más veces al día, preferentemente dos veces al día.
7. Aclidinio para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aclidinio se administra conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, un agonista beta-adrenérgico y/o un inhibidor de la PDE4.
- 25 8. Aclidinio para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la calidad del sueño se mejora reduciendo uno o más de lo siguiente:
 - 30 a) Latencia del sueño
 - b) Número total de despertares
 - c) Despertares precoces
 - d) Dificultad para mantener el sueño
 - e) Sueño ligero
 - 35 f) Insomnio
 - g) Somnolencia o fatiga diurna
 - h) Limitación de las actividades durante la mañana
- y/o aumentando el tiempo total de sueño.
- 40 9. Composición farmacéutica que comprende aclidinio como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el uso en la mejora de la calidad del sueño en pacientes con enfermedades respiratorias como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.