

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 175**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2011 PCT/EP2011/062872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12016889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11741172 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2600830**

54 Título: **Formulación de polvo seco que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

03.08.2010 EP 10171748

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

18.04.2018

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**COCCONI, DANIELA;
SCHIARETTI, FRANCESCA y
BILZI, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 175 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 de polvo seco que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una formulación de polvo seco adecuada para la administración por inhalación por medio de un inhalador de polvo seco, que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa-4 como ingrediente activo.

La invención también se relaciona con el procedimiento para la preparación del mismo, y a su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tal como asma y EPOC.

Antecedentes de la invención

10 La obstrucción de las vías respiratorias caracteriza una serie de enfermedades respiratorias graves, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los eventos que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, aumento de la producción de moco e inflamación.

15 Los fármacos para tratar enfermedades respiratorias como el asma y la EPOC se administran actualmente por inhalación. Una de las ventajas de la vía inhalatoria sobre la sistémica es la posibilidad de administrar el fármaco directamente en el sitio de acción, evitando cualquier efecto secundario sistémico, proporcionando así una respuesta clínica más rápida y una proporción terapéutica más alta.

20 Una clase importante de agentes terapéuticos que están bajo investigación en vista de sus efectos antiinflamatorios para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias está representada por los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasas (PDEs), en particular de la fosfodiesterasa tipo 4 (en lo sucesivo denominada PDE4).

Se han divulgado diversos compuestos que actúan como inhibidores de PDE4. Sin embargo, la utilidad de varios inhibidores de PDE4 de la primera generación tal como rolipram y piclamilast ha sido limitada debido a sus efectos secundarios indeseables tales como náuseas, secreción de ácido gástrico y emesis debido a su acción sobre PDE4 en el sistema nervioso central y debido a la acción sobre PDE4 en células parietales en el intestino.

25 La causa de dichos efectos secundarios ha sido ampliamente investigada.

30 Se ha encontrado que PDE4 existe en dos formas distintas que representan diferentes conformaciones, que se designaron como sitio de enlace de rolipram de alta afinidad o HPDE4, especialmente presente en el sistema nervioso central y en células parietales, y sitio de enlace de rolipram de baja afinidad o LPDE4 (Jacobitz, S et al Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899), que se encuentra en las células inmunitarias e inflamatorias. Si bien ambas formas parecen exhibir actividad catalítica, difieren con respecto a su sensibilidad a los inhibidores. En particular, los compuestos con mayor afinidad por LPDE4 parecen ser menos propensos a inducir efectos secundarios tales como náuseas, emesis y aumento de la secreción gástrica.

Por lo tanto, sería ventajoso proporcionar inhibidores selectivos de la forma LPDE4, terapéuticamente eficaces tras la administración por inhalación.

35 Los compuestos con actividad de inhibición de LPDE4 selectiva se divulgan en el documento WO 2009/018909.

Los inhibidores adicionales de PDE4 que tienen alta potencia son objeto de la solicitud, en tramitación, de la patente PCT/EP2010/000676 (WO2010089107 A1), en la que se ha encontrado sorprendentemente que la presencia de sustituyentes sulfonamido en el residuo de benzoato mejora marcadamente la potencia y que los enantiómeros (-) son más potentes que los enantiómeros (+) y racematos correspondientes.

40 Además, se ha encontrado que podrían actuar de forma sinérgica en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada.

Por lo tanto, estos compuestos pueden proporcionar un beneficio terapéutico significativo en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC, cuando se administran por inhalación.

45 Dichos fármacos pueden administrarse al tracto respiratorio por inhalación en forma de polvo seco por medio de inhaladores adecuados conocidos como inhaladores de polvo seco (DPIs).

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición en polvo seco inhalable que comprende un compuesto de fórmula general (I) que actúa como inhibidor de PDE4, como ingrediente activo.

De manera óptima, dicha formulación exhibirá buena fluidez, buena uniformidad de distribución del ingrediente activo y una estabilidad química y física adecuada en el dispositivo antes del uso.

También dará lugar a una buena fracción respirable y administrará una dosis precisa terapéuticamente activa del ingrediente activo.

Sumario de la invención

5 Un aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica en forma de polvo seco inhalable que comprende partículas micronizadas de un compuesto de fórmula general (I) como ingrediente activo, y partículas de un portador sólido fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende el polvo seco inhalable de la invención.

10 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al polvo seco inhalable de la invención para uso para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende la administración por inhalación de una cantidad terapéuticamente efectiva del polvo seco inhalable de la invención.

Finalmente, la presente invención es dirigida a un envase que comprende una formulación de polvo seco inhalable de la invención y un inhalador de polvo seco.

Definiciones

20 Los términos "fármaco activo", "ingrediente activo", "activo" y "sustancia activa", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se usan como sinónimos.

El término "sustancialmente puro" significa un compuesto que tiene una pureza óptica superior al 90 % en base al peso de dicho compuesto, ventajosamente superior al 95 % p/p preferiblemente superior a 97 % p/p, más preferiblemente superior que 97,5 % p/p.

25 Por "única dosis terapéuticamente eficaz" se entiende la cantidad de ingrediente activo administrada una vez por inhalación tras la operación del inhalador.

Dicha dosis puede administrarse en una o más operaciones, preferiblemente una operación (accionamiento) del inhalador.

Por "operación" se entiende la liberación del ingrediente activo del dispositivo mediante una activación única (por ejemplo, mecánica o por respiración).

30 En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, mediante difracción con láser.

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de masa por medio de un instrumento conocido adecuado tal como, por ejemplo, el analizador de tamiz.

35 El diámetro de volumen (VD) está relacionado con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente de tamaño para las partículas).

En la presente solicitud, el tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro de masa (MD) y la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de: i) la mediana del diámetro de masa (MMD) que corresponde al diámetro del 50 por ciento en peso o volumen respectivamente, de las partículas, y ii) el MD en micrómetros de 10 % y 90 % de las partículas, respectivamente.

40 Los términos MMD y el tamaño medio de partícula se utilizan como sinónimos.

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se maneja fácilmente durante el procedimiento de fabricación y es capaz de garantizar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente efectiva.

Las características de flujo pueden evaluarse midiendo el índice de Carr; un índice de Carr de menos de 25 usualmente se toma para indicar buenas características de flujo.

45 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en la que, tras la mezcla, la uniformidad de contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es menor que 7,5 %, preferiblemente igual o menor que 5,0 %.

La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que cumple los requisitos de la Norma ICH Q1A que hace referencia a "Pruebas de Estabilidad de nuevas Sustancias Activas (y Productos Medicinales)".

La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes del uso" se refiere a una formulación en la que las partículas activas no se segregan y/o separan sustancialmente de la superficie de las partículas del portador durante la fabricación del polvo seco y en el dispositivo de administración antes del uso.

- 5 La tendencia a segregar puede evaluarse de acuerdo con Staniforth et al. J. Pharm.Pharmacol. 34,700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo después de la prueba, expresada como desviación estándar relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la formulación antes de la prueba.

La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzarían los pulmones profundos en un paciente.

- 10 La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, se evalúa usando un aparato in vitro adecuado tal como Impactador de Cascada de Múltiples Etapas o Impactador Líquido de Múltiples Etapas (MLSI) de acuerdo con los procedimientos reportados en las Farmacopeas comunes.

Se calcula por la proporción entre la dosis administrada y la masa de partículas finas (anteriormente dosis de partículas finas).

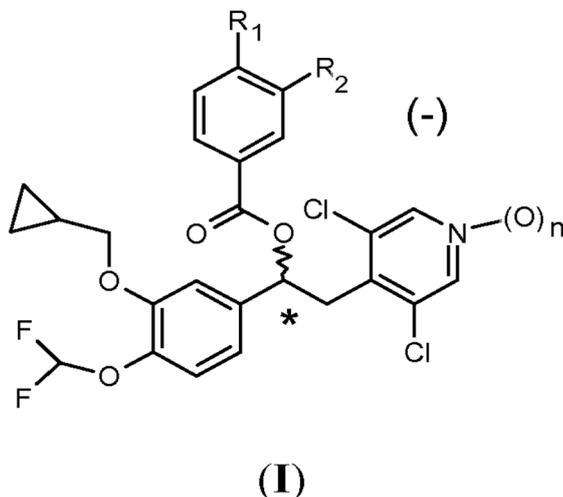
- 15 La dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulada en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la deposición en las Etapas 3 (S3) para filtrar (AF) correspondiente a partículas $\leq 4,7$ micrómetros.

Una fracción respirable superior al 30 % es un índice de buenos rendimientos de inhalación.

- 20 La expresión "dosis terapéuticamente activa precisa del ingrediente activo" se refiere a una formulación en la que la variación entre la dosis diaria media administrada y la dosis media emitida es igual o inferior al 15 %, preferiblemente inferior al 10 %.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la invención son formulaciones farmacéuticas en forma de polvo seco inhalable que comprende partículas micronizadas de un compuesto de fórmula general (I) como enantiómero (-),



- 25 en la que:

n es 0 o 1;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en:

- alquilo_(C1-C6) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 30 -OR₃ en el que R₃ es un alquilo_(C1-C6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo_{C3-C7}; y

-HNSO₂R₄ en el que R₄ es un alquilo_(C1-C4) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

en el que al menos uno de R₁ y R₂ es HNSO₂R₄;

y partículas de un portador sólido fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte.

En el contexto de la invención, los compuestos de fórmula general (I) se usan en forma de enantiómero (-) sustancialmente puro.

5 De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de los compuestos **C1**, **C2**, **C3**, **C4**, **C5** y **C6** reportados a continuación.

Compuesto	Nombre Químico
C1	Ácido (-)-3-Ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster
C2	Ácido (-)-3-Ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster
C3	ácido (-)-4-Ciclopropilmetoxi-3-metanosulfonilamino-benzoico 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster
C4	ácido (-)-3,4-Bis-metanosulfonilamino-benzoico 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster
C5	ácido (-)-3-Metanosulfonilamino-4-metil-benzoico 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster
C6	ácido (-)-4-Metanosulfonilamino-3- metil-benzoico 1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster

En una realización, el compuesto preferido es **C1**. En otra, es **C2**. En realizaciones preferidas adicionales, el compuesto podría ser **C3**, **C4**, **C5** o **C6**.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden el ingrediente activo en una cantidad tal que, en el caso de administración por inhalación de inhaladores, la dosis única terapéuticamente efectiva (en lo sucesivo la dosis única) de un compuesto de fórmula general (I) está comprendida entre 300 µg y 2.000 µg, preferiblemente entre 300 y 600 µg.

En otras realizaciones, la dosis única puede ser 400 µg o 600 µg.

15 La dosis única dependerá del tipo y la gravedad de la enfermedad y las condiciones (peso, sexo, edad) del paciente y se administrará una o más veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

En una realización, la dosis diaria puede alcanzarse mediante una administración única o doble.

En otra realización preferida, la dosis diaria puede alcanzarse mediante una única administración y administrarse en una operación del inhalador.

20 En otra realización preferida, la dosis diaria puede alcanzarse mediante una sola administración y administrarse en más operaciones del inhalador, preferiblemente dos.

En otra realización preferida, la dosis diaria puede alcanzarse mediante una doble administración y administrarse en una operación del inhalador.

En otra realización preferida, la dosis diaria puede alcanzarse mediante una doble administración y administrarse en más operaciones del inhalador, preferiblemente dos.

25 Las partículas del compuesto de fórmula general (I) en la formulación de acuerdo con la invención deben estar en una forma finamente dividida (micronizada), es decir, su mediana de diámetro de masa generalmente debe ser igual o menor que 10 micrómetros, preferiblemente menor que 6 micrómetros, más preferiblemente comprendido entre 1 y 6 micrómetros.

En ciertas realizaciones de la invención, el tamaño de partícula puede cumplir los siguientes requisitos:

30 i) no más del 10 % de las partículas tienen un diámetro de masa inferior a 0,8 micrómetros;

ii) no más del 50 % de las partículas tienen un diámetro de masa inferior a 1,7 micrómetros, preferiblemente comprenden entre 1,8 y 2,5 micrómetros; y

iii) al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro de masa inferior a 6 micrómetros.

5 El ingrediente activo se puede producir en el tamaño de partícula deseado usando métodos conocidos, por ejemplo, molienda, precipitación directa, secado por aspersion, secado por congelación o fluidos supercríticos.

Las partículas portadoras pueden estar hechas de cualquier material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte o combinación de materiales adecuados para uso por inhalación.

10 Por ejemplo, las partículas portadoras pueden estar compuestas por uno o más materiales seleccionados de alcoholes de azúcar; polioles, por ejemplo sorbitol, manitol y xilitol, y azúcares cristalinos, incluyendo monosacáridos y disacáridos; sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio; sales orgánicas tales como lactato de sodio; y otros compuestos orgánicos tales como urea, polisacáridos, por ejemplo almidón y sus derivados; oligosacáridos, por ejemplo, ciclodextrinas y dextrinas.

Ventajosamente, las partículas portadoras están hechas de un azúcar cristalino, por ejemplo, un monosacárido tal como glucosa o arabinosa, o un disacárido tal como maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa.

15 Preferiblemente, las partículas portadoras están hechas de lactosa, más preferiblemente de monohidrato de alfa-lactosa.

Dichas formulaciones se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos. En general, el procedimiento comprende los pasos de:

i) micronizar juntos el ingrediente activo y el portador;

20 ii) someter la mezcla comicronizada resultante a aglomeración y esferonización.

Alternativamente, el procedimiento comprende los siguientes pasos:

i) micronizar separadamente el ingrediente activo y el portador;

ii) mezclar los componentes micronizados; y

iii) someter la mezcla resultante a aglomeración y esferonización.

25 En otra realización de la invención, la formulación comprende partículas gruesas de un portador junto con el fármaco en la forma finamente dividida, un tipo de formulación conocida en la técnica como mezcla ordenada.

Dichas partículas gruesas portadoras tienen un diámetro de masa (MD) de entre 150 y 400 micrómetros, con una MMD preferiblemente mayor de 175 micrómetros, y más preferiblemente la MD puede estar comprendida entre 210 y 355 micrómetros.

30 El tamaño de partícula deseado puede obtenerse mediante tamizado de acuerdo con métodos conocidos.

Las partículas gruesas portadoras tienen de manera preferible una superficie de manera relativa altamente fisurada, es decir, sobre la cual hay hendiduras y valles y otras regiones con muesca, a las que se hace referencia aquí colectivamente como fisuras.

35 Las partículas gruesas "de manera relativa altamente fisuradas" se pueden definir en términos de índice de fisura o coeficiente de rugosidad como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y se pueden caracterizar de acuerdo con la descripción que allí se reporta.

Dichas partículas gruesas portadoras también se pueden caracterizar en términos de densidad por golpeteo o volumen de intrusión total medido como se reporta en el documento WO 01/78695.

40 La densidad por golpeteo de las partículas gruesas portadoras es ventajosamente inferior a 0,8 g/cm³, preferiblemente entre 0,8 y 0,5 g/cm³.

El volumen de intrusión total es de al menos 0,8 cm³, preferiblemente al menos 0,9 cm³.

Cuando la formulación de la invención está en forma de la mezcla ordenada antes mencionada, puede comprender ventajosamente un material aditivo capaz de promover la liberación de las partículas activas de las partículas portadoras en la operación del dispositivo inhalador, y por lo tanto capaz de mejorar la fracción respirable.

45 El material aditivo, que preferiblemente se enlaza a la superficie de las partículas gruesas portadoras, es de un material diferente de las partículas portadoras.

Ventajosamente, el material aditivo es un aminoácido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El aditivo puede ser una sal de un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K.

5 En una realización de la invención, las partículas aditivas consisten sustancialmente en leucina, ventajosamente L-leucina.

Alternativamente, el material aditivo puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos solubles en agua, por ejemplo, lecitina, en particular lecitina de soja.

10 En una realización particular de la invención, el material aditivo puede incluir o consistir en uno o más lubricantes seleccionados del grupo que consiste en ácido esteárico y sales del mismo tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, alcohol estearílico, monopalmitato de sacarosa.

Otros posibles materiales aditivos incluyen talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio y dióxido de silicio.

Ventajosamente, las partículas aditivas tienen un tamaño de partícula medio inicial de menos de 35 micrómetros. Preferiblemente tienen un tamaño medio de partícula de no más de 15 micrómetros, más preferiblemente de no más de 10 micrómetros.

15 La cantidad óptima de material aditivo dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo.

En general, la cantidad de aditivo no deberá ser mayor que 10 % en peso, en base al peso total de la formulación.

20 Sin embargo, se cree que para la mayoría de los aditivos, la cantidad de material aditivo no debe ser mayor al 5 %, preferiblemente no más del 2 % o incluso no más del 1 % en peso o no más del 0,5 % en base al peso total de la formulación. En general, la cantidad de material aditivo es de al menos 0,01 % en peso en base al peso total de la formulación.

En una de las realizaciones preferidas de la invención, el material aditivo es estearato de magnesio.

La cantidad de estearato de magnesio generalmente está comprendida entre 0,01 y 2 %, preferiblemente entre 0,02 y 1 %, más preferiblemente entre 0,1 % y 0,5 % en peso en base al peso total de la formulación.

25 En algunas realizaciones, el estearato de magnesio puede recubrir la superficie de las partículas portadoras de tal forma que el grado del recubrimiento de la superficie molecular es al menos del 5 %, preferiblemente más del 10 %, más preferiblemente más del 15 %, incluso más preferiblemente igual o mayor que y 25 %.

30 El grado del recubrimiento de la superficie molecular, que indica el porcentaje de la superficie total de las partículas portadoras recubiertas por estearato de magnesio, puede determinarse mediante la medición del ángulo de contacto con el agua como se reporta en el documento WO 00/53157 o en la solicitud copendiente de la patente EP 10158951.3.

Para grados muy altos de recubrimiento superficial, es decir, superiores a 60 %, el recubrimiento se puede lograr usando el procedimiento descrito en la solicitud copendiente de la patente EP 10158951.3, citada anteriormente.

El grado con el que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de lactosa también se puede determinar mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), técnica analítica versátil bien conocida en la técnica.

35 Tal microscopía puede estar equipada con un analizador EDX (un analizador de rayos X de Dispersión de Electrones), que puede producir una imagen selectiva para ciertos tipos de átomos, por ejemplo, átomos de magnesio. De esta manera, es posible obtener un conjunto de datos claros sobre la distribución del estearato de magnesio en la superficie de las partículas portadoras.

40 SEM puede combinarse alternativamente con espectroscopía IR o Raman para determinar el grado de recubrimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Otra técnica analítica que puede usarse ventajosamente es la espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS), mediante la cual ha sido posible calcular tanto el grado de recubrimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa.

45 Pueden tomarse medidas XPS con instrumentos disponibles comercialmente, tales como el instrumento Axis-Ultra de Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido), que usa típicamente radiación de Al K α monocromada de acuerdo con procedimientos conocidos.

50 Las formulaciones de la invención en la forma de mezcla ordenada también pueden comprender partículas finas de un material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte con una mediana de diámetro de masa (MMD) igual o inferior a 15 micrómetros, preferiblemente igual a o inferior a 10 micrómetros, incluso más preferiblemente igual a o menor que 6 micrómetros.

El porcentaje de partículas finas de material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte está ventajosamente comprendido entre el 0,1 y el 40 % de la cantidad total de la formulación.

Preferiblemente, las partículas gruesas y las partículas finas están constituidas por el mismo material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte.

- 5 En una realización preferida de la invención, en particular cuando la dosis única del ingrediente activo es igual a 300 µg, la formulación está en forma de pellas duras de acuerdo con las enseñanzas del documento WO 01/78693.

Dicha formulación comprende:

i) partículas de un compuesto de fórmula general (I) en forma micronizada

- 10 ii) una fracción de micropartículas constituida por una mezcla compuesta de partículas de material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte y partículas de un material aditivo, teniendo dichas micropartículas un MMD igual o inferior a 10 micrómetros, preferiblemente igual o inferior a 6 micrómetros; y

iii) una fracción de partículas de un material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte que tiene una superficie altamente fisurada y un diámetro de masa (MD) comprendido entre 150 micrómetros y 400 micrómetros, preferiblemente entre 212 y 355 micrómetros.

- 15 Ventajosamente, la fracción de micropartículas está compuesta de 90 a 99,5 % en peso del material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte y de 0,5 a 10 % en peso del material aditivo, y la proporción entre la fracción de micropartículas y la fracción de partículas gruesas está comprendida entre 1:99 y 40:60 % en peso, preferiblemente entre 5:95 y 30:70 % en peso, incluso más preferiblemente entre 10:90 y 20:80 % en peso.

- 20 Preferiblemente, el material inerte fisiológicamente aceptable es monohidrato de α-lactosa y el material aditivo es estearato de magnesio.

En una realización más preferida, la fracción de micropartículas está compuesta de 98 a 99 % en peso de monohidrato de α-lactosa y 1 a 2 % en peso de estearato de magnesio y la proporción entre la fracción de micropartículas y la fracción de partículas gruesas hechas de monohidrato de α-lactosa es 10:90 % en peso, respectivamente.

- 25 La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final está ventajosamente comprendida entre 0,01 y 1,0 % en peso, preferiblemente entre 0,05 y 0,5 % en peso, más preferiblemente entre 0,1 y 0,4 % en peso sobre el peso total de la formulación.

La formulación en forma de mezcla ordenada de acuerdo con la invención se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos.

- 30 Dichos métodos comprenden la etapa de mezclar juntas las partículas gruesas portadoras, las partículas finas portadoras opcionales y las partículas aditivas, y finalmente añadir el compuesto farmacéuticamente activo finamente dividido a la mezcla resultante.

La formulación particularmente preferida de acuerdo con la invención se puede preparar de acuerdo con los métodos reportados en el documento WO 01/78693.

- 35 Entre los métodos allí descritos, la formulación se prepara preferiblemente de acuerdo con un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

a) preparar micropartículas constituidas por una mezcla compuesta de partículas hechas de material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte y partículas del aditivo, el material inerte y el aditivo se mezclan primero juntos y luego se comicronizan;

- 40 b) mezclar las micropartículas de la etapa a) con partículas gruesas de un material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte de manera que las micropartículas se adhieran a la superficie de las partículas gruesas;
c) agregar mezclando las partículas activas en la forma micronizada a las partículas de la etapa b).

- 45 La etapa de comicronización puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos, por ejemplo, como se reporta en el documento WO 02/00197.

Ventajosamente, dicha etapa se lleva a cabo mediante pulverizado, más preferiblemente usando un molino de chorro de acuerdo con las condiciones reportadas en el documento WO 01/78693.

- 50 En una realización particular, las micropartículas de la etapa a) obtenidas por comicronización pueden someterse a una etapa de acondicionamiento de acuerdo con las condiciones divulgadas en la solicitud copendiente de la patente EP 10160565.7.

Ventajosamente, durante la etapa a), el aditivo se puede incrustar en las micropartículas formadas, o alternativamente, en el caso de un lubricante tal como estearato de magnesio, el aditivo puede recubrir la superficie de las partículas portadoras de tal forma que el grado de recubrimiento de la superficie molecular es al menos del 5 %, preferiblemente más del 10 %, más preferiblemente más del 15 %, incluso más preferiblemente más del y 35 %.

5 El grado del recubrimiento de la superficie molecular indica el porcentaje de la superficie total de las partículas del portador recubiertas por estearato de magnesio.

La presencia del material aditivo incrustado en las micropartículas puede detectarse de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante microscopio de barrido de electrones acoplado a microcalorimetría.

10 Por el contrario, como se reportó anteriormente, el grado del recubrimiento de la superficie molecular se puede determinar por medición del ángulo de contacto con el agua como se reporta en el documento WO 00/53157 o por otras herramientas conocidas.

15 Las formulaciones de la invención pueden comprender además otros agentes terapéuticos útiles para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria, por ejemplo, agonistas beta₂ tales como salbutamol, salmeterol y vilanterol, corticosteroides tales como propionato de fluticasona o furoato, flunisolida, furoato de mometasona, rofleponida y ciclesonida, agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, oxibutinina y combinaciones de los mismos.

La formulación de polvo seco aquí descrita se puede usar en todos los inhaladores de polvo seco habituales tales como inhaladores de dosis unitarias o de dosis múltiples.

20 Por ejemplo, la formulación de la invención puede llenarse en cápsulas de gelatina dura, a su vez cargadas en un inhalador de dosis unitaria tal como el Aerolizer™. Alternativamente, la formulación como un polvo puede llenarse en un inhalador de dosis múltiples que comprende un depósito para el polvo tal como el descrito en el documento WO 2004/012801.

25 La administración de las formulaciones de la invención puede estar indicada para la prevención y/o el tratamiento de síntomas leves, moderados o graves agudos o crónicos, o para el tratamiento profiláctico de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y la presencia de moco tales como la bronquiolitis obstructiva crónica y la bronquitis crónica también pueden beneficiarse de la formulación de la invención.

30 La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación de polvo seco inhalable que comprende el compuesto C2 (formulación 1)

Una formulación en polvo de acuerdo con la invención tiene la composición presentada en la Tabla 1:

Tabla 1

Componentes	Cantidades		
	Por accionamiento del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto C2	0,2	1,0	200
Monohidrato de alfa-lactosa 212-355 µm	17,82	89,1	
Partículas comicronizadas	1,98	9,9	

Componentes	Cantidades		
	Por accionamiento del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Peso total	20		

Se preparó un lote de tamaño de 1 kg de la formulación de polvo seco como se describe a continuación.

5 Ácido cristalino (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster (compuesto **C2**) se micronizó por métodos conocidos en la técnica, para preparar la sustancia activa en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula típico adecuado para inhalación.

10 Las partículas de monohidrato de α -lactosa que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 250 micrómetros y partículas de estearato de magnesio que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 35 micrómetros en una proporción 98:2 por ciento en peso se comicronizaron mediante pulverización en un molino de chorro que funciona bajo nitrógeno para obtener la fracción de partículas comicronizadas indicadas como partículas comicronizadas.

Dichas partículas comicronizadas se mezclaron con partículas gruesas fisuradas de monohidrato de α -lactosa que tenían un diámetro de masa comprendido entre 212-355 micrómetros, y se obtuvieron por tamizado, en una proporción de 90:10 por ciento en peso.

15 La mezcla se llevó a cabo en un mezclador Turbula durante 4 horas.

A una parte de la mezcla obtenida, se añadió el compuesto micronizado **C2** y la mezcla resultante se tamizó a través de un tamiz de 250 µm.

La parte restante de la mezcla anterior se añadió y se mezcló en un mezclador Turbula durante 90 minutos a 32 r.p.m. para dar la formulación final.

20 La formulación final se rellenó en cápsulas de gelatina dura y se cargó en el inhalador Aerolizer™.

Los rendimientos de los aerosoles se evaluaron usando un Impactador Líquido de Múltiples Etapas (MSLI) de acuerdo con el procedimiento descrito en European Pharmacopoeia 2nd edition, 1995, parte V.5.9.1, páginas 15-17.

Los resultados en términos de dosis administrada (DD), masa de partículas finas (FPM), fracción de partículas finas (FPF) y diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) se presentan en la Tabla 2.

25 **Tabla 2**

DD µg	FPM µg	FPF %	MMAD µm
148,5	105,7	71,1	1,5

Se puede apreciar que la formulación que comprende **C2** como ingrediente activo es capaz de dar lugar a una excelente fracción respirable fina (FPF).

De manera similar, se preparan formulaciones que comprenden los compuestos **C1**, **C3**, **C4**, **C5** o **C6**.

30 **Ejemplo 2: Formulación de polvo seco inhalable que comprende el compuesto C2 (formulación 2)**

Se preparó una formulación en polvo con una composición similar a la del Ejemplo 1 pero que tiene la composición unitaria, es decir, la composición por accionamiento del inhalador, presentada en la Tabla 3.

Tabla 3

Componentes	Cantidades		
	Por accionamiento del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto C2	0,1	1,0	100
Monohidrato de alfa-lactosa 212-355 µm	8,91	89,1	
Partículas comicronizadas	0,99	9,9	
Peso total	10		

La formulación se rellenó en el inhalador de polvo seco de dosis múltiples descrito en el documento WO 2004/012801.

5 Los rendimientos de los aerosoles se determinaron como se reporta en el Ejemplo 1.

Los resultados se reportan en la Tabla 4.

Tabla 4

DD µg	FPM µg	FPF %	MMAD µm
96,9	65,1	67,2	1,2

10 También en este caso, el FPF resultó ser excelente, lo que indica que dicho tipo de formulación es capaz de proporcionar buenos rendimientos de aerosoles con cualquier inhalador que se use.

Ejemplo 3: Formulaciones de polvo seco inhalable que comprenden el compuesto C2 (formulaciones 3,4,5 y 6)

15 Se prepararon formulaciones en polvo con una composición similar a la del Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 usando diferentes potencias y porcentajes de partículas micronizadas conjuntamente.

Las composiciones se reportan en la Tabla 5.

Las formulaciones finales se rellenan en cápsulas de gelatina dura y se cargan en el inhalador Aerolizer™.

20 De manera similar, las formulaciones en polvo con la misma composición porcentual relativa, pero para una dosis unitaria de 10 mg, se preparan y se rellenan en el inhalador de polvo seco de dosis múltiples descrito en el documento WO 2004/012801.

Tabla 5

Potencia	20 µg/ 20 mg	20 µg/ 20 mg	200 µg/ 20 mg	400 µg/ 20 mg
Monohidrato de alfa-lactosa 212-355 µm (mg)	17,982	18,981	18,81	17,64
Monohidrato de alfa-lactosa 212-355 µm (%)	89,9	94,9	94,0	88,0
Partículas comicronizadas (mg)	1,998	0,999	0,99	1,96
Partículas comicronizadas (%)	10	5	5	10
Compuesto C2 (mg)	0,020	0,020	0,200	0,400
Compuesto C2 (%)	0,1	0,1	1,0	2,0
Total	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

De manera similar, se preparan formulaciones que comprenden los compuestos **C1, C3, C4, C5 o C6**.

Ejemplo 4: Formulaciones de polvo seco inhalable que comprenden el compuesto C2 (formulaciones 7 y 8)

- 5 Se preparan otras formulaciones en polvo de acuerdo con la invención con las composiciones reportadas en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6

Componentes	Cantidades		
	Por accionamiento del inhalador		Dosis única
	mg	%	µg
Compuesto C2	0,100	1,0	100
Monohidrato de alfa-lactosa 90-150 µm	9,875	98,75	
Estearato de magnesio	0,025	0,25	
Peso total	10		

Tabla 7

Componentes	Cantidades		
	Por accionamiento del inhalador		dosis única
	mg	%	µg
Compuesto 1	0,200	2,0	200
Monohidrato de alfa-lactosa 90-150 µm	9,79	97,90	
Estearato de magnesio	0,01	0,10	
Peso total	10		

De manera similar, se preparan formulaciones que comprenden los compuestos **C1**, **C3**, **C4**, **C5** o **C6**.

Ejemplo 5: Evaluación de la actividad antiinflamatoria del compuesto C2

5

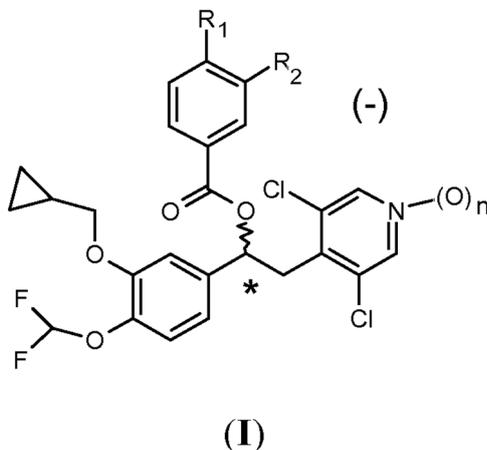
La potencia de uno de los compuestos preferidos de la presente invención se evaluó in vivo en un modelo agudo de inflamación pulmonar siguiendo un método descrito en Eur J Pharmacol 2002 Feb 22; 437(3): 187-94, con modificaciones menores.

10 Brevemente, se sensibilizaron ratas macho Brown-Norway (150-200 g) mediante inyección intraperitoneal de una suspensión que contenía ovoalbúmina (OVA, 1 mg/rata) y Al(OH)₃ (100 mg/rata) en 1 ml de solución salina durante 3 días consecutivos. Dos o tres semanas después, la inflamación de las vías respiratorias fue inducida por el antígeno inhalado (OVA, 1 % en solución salina). Los animales tratados con portador-control se expusieron a un aerosol de solución salina. La exposición al aerosol con OVA dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en la concentración de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF), todos los sellos distintivos de la inflamación pulmonar aguda en curso. Para la detección de la potencia inhibidora, el compuesto micronizado C2 se mezcló con lactosa a diferentes concentraciones y se administró por vía intratraqueal como dosis única 2 horas antes del aerosol de antígeno.

20 Se realizó una curva dosis-respuesta del efecto inhibidor del compuesto de prueba sobre la eosinofilia inducida por OVA en BALF y se tomó la dosis de ED₅₀ del compuesto C2 como una medida de la potencia en este bioensayo. El valor de la dosis de ED₅₀ para el compuesto **C2** era de 0,028 µmol/kg (0,016-0,051) de peso corporal, que debería corresponder a una dosis humana de 100-600 µg al día.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de polvo seco inhalable que comprende partículas micronizadas de un compuesto de fórmula general (I) como enantiómero (-),



5 en la que:

n es 0 o 1;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en:

- alquiloC₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

10 - OR₃ en el que R₃ es un alquiloC₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo C₃-C₇; y

- HNSO₂R₄ en el que R₄ es un alquiloC₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

en la que al menos uno de R₁ y R₂ es HNSO₂R₄;

15 y partículas portadoras gruesas producidas de un material fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte que tiene un diámetro de masa de 150 a 400 micrómetros;

en la que dicho compuesto se administra a una dosis única terapéuticamente efectiva comprendida entre 300 µg y 2.000 µg.

20 2. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis única está comprendida entre 300 µg y 600 µg.

3. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosis única es 400 µg o 600 µg.

4. El polvo inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula (I) es ester 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenilo)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etilico del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico (C2).

25 5. El polvo inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el material fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte, es un azúcar cristalino seleccionado del grupo que consiste en glucosa, arabinosa, maltosa, sacarosa, dextrosa y lactosa o un polialcohol seleccionado del grupo que consiste en manitol, maltitol, lactitol y sorbitol.

6. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el azúcar es lactosa.

30 7. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el azúcar es monohidrato de α-lactosa.

8. El polvo inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que las partículas portadoras gruesas tienen un diámetro de masa comprendido entre 212 y 355 micrómetros.

9. El polvo inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más materiales aditivos seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, agentes tensioactivos solubles en agua, lubricantes y deslizantes.
10. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el material aditivo es un lubricante.
- 5 11. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el material aditivo es estearato de magnesio.
12. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad comprendida entre 0,01 y 2 % en peso en base al peso total de la formulación.
13. El polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cantidad de estearato de magnesio está comprendida entre 0,02 y 1 % p/p.
- 10 14. El polvo inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además partículas finamente divididas de un material fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte, con un MMD igual o inferior a 15 micrómetros.
15. Un inhalador de polvo seco que comprende una formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 15 16. La formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad respiratoria.
17. La formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la enfermedad es asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 20 18. Un envase que comprende una formulación de polvo seco inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un inhalador de polvo seco.