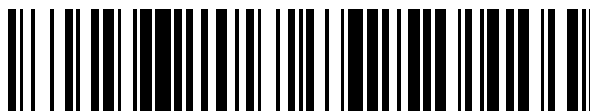


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 364**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/536** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2006 PCT/EP2006/067126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2007 WO07042468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2006 E 06807028 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 1940349**

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

30 Prioridad:

**10.10.2005 EP 05109376**

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

**17.05.2018**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (50.0%)**

**Binger Strasse 173**

**55216 Ingelheim am Rhein, DE y**

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.  
KG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NIKLAUS-HUMKE, BARBARA;**

**NOWAK, MICHAEL y**

**RADAU, KIRSTEN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

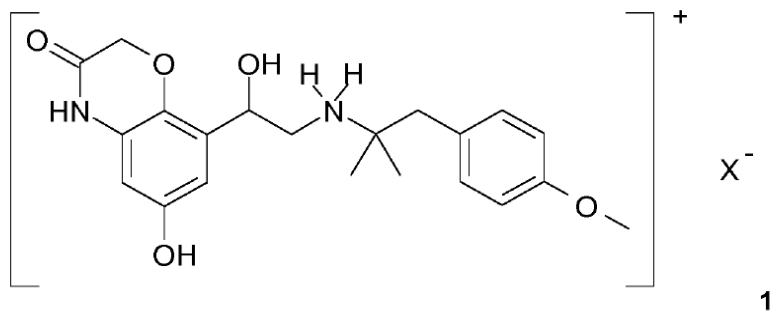
**ES 2 668 364 T3**

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 la inhalación de beta-agonistas

La presente invención se refiere a una formulación en aerosol sin gas propelente, que contiene un compuesto de la Fórmula 1,



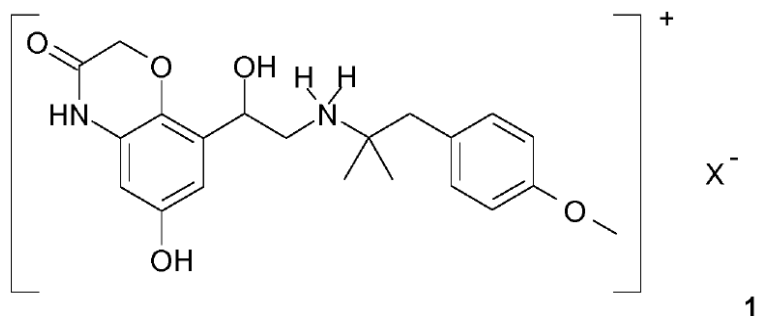
en donde X<sup>-</sup> puede tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, y otra sustancia activa 2, para la inhalación.

## Antecedentes de la invención

10 El documento EP 0073505 A1 publica benzoheterociclos y su uso en preparaciones farmacéuticas. El documento WO 01/83462 A describe betamiméticos y su uso como medicamentos así como, además, su combinación con otras sustancias. El documento WO 2004/045618 A publica el uso de beta-agonistas para preparar un medicamento para el tratamiento de EPOC. El documento WO 2005/102349 A describe combinaciones de medicamentos a partir de la combinación de sustancias activas de estructura similar a la representada en la Fórmula 1 y anticolinérgicos, pero ninguna formulación específica que contenga agua pura como disolvente.

## 15 Descripción detallada de la invención

Las formulaciones medicamentosas según la invención son formulaciones medicamentosas sin gas propelente que contienen como sustancia activa un compuesto de la Fórmula 1



en donde

20 X<sup>-</sup> significa un anión de carga negativa simple, con preferencia un anión de carga negativa simple seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoroacetato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato,

25 eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos; otra sustancia activa 2.1, sal de tiotropio, eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos; al menos un ácido farmacológicamente aceptable, eventualmente otros materiales auxiliares y/o formadores de complejos, farmacológicamente aceptables, y como disolvente agua.

El compuesto de la Fórmula 1 se puede describir como

- 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

30 en cada caso en forma de una sal por adición de ácido con un ácido HX, en donde X<sup>-</sup> puede tener uno de los significados mencionados en lo que antecede, así como eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos.

En las combinaciones medicamentosas según la invención, la sustancia activa **2** es una sal de tiotropio (**2.1**).

En las sales de **2.1** mencionadas en lo que antecede, el catión tiotropio representa el componente farmacológicamente activo. Se hace una referencia explícita al catión mencionado en lo que antecede por medio de los dibujos **2.1'**. Cualquier referencia a las sales **2.1** mencionadas en lo que antecede incluye naturalmente una referencia al correspondiente catión tiotropio (**2.1'**).

Por sales de **2.1** se entienden, según la invención, aquellos compuestos que, además del catión tiotropio (**2.1'**), contienen como contraión (anión) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, siendo preferidos como contraiones cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato. De todas las sales se prefieren particularmente los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos.

Tienen especial importancia combinaciones medicamentosas que contienen sales de tiotropio (**2.1**), siendo particularmente importantes según la invención los respectivos bromuros. Tiene particular importancia el bromuro de tiotropio (**2.1**).

En las combinaciones medicamentosas según la invención, las sales mencionadas en lo que antecede pueden presentarse eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos, con preferencia en forma de sus hidratos. En el caso del bromuro de tiotropio, las combinaciones medicamentosas según la invención lo contienen preferiblemente en forma del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, conocido a partir del documento WO 02/30928. Si en las combinaciones medicamentosas según la invención se emplea el bromuro de tiotropio en forma anhidra, se utiliza preferiblemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro, conocido a partir del documento WO 03/000265.

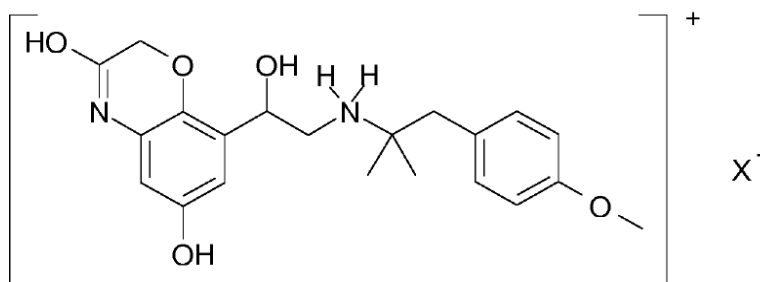
#### 20 Términos y definiciones utilizados

Se entienden por sales por adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo consistente en hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De las sales por adición de ácido mencionadas en lo que antecede se prefieren particularmente, según la invención, las sales de ácido clorhídrico, de ácido metansulfónico, de ácido benzoico y de ácido acético.

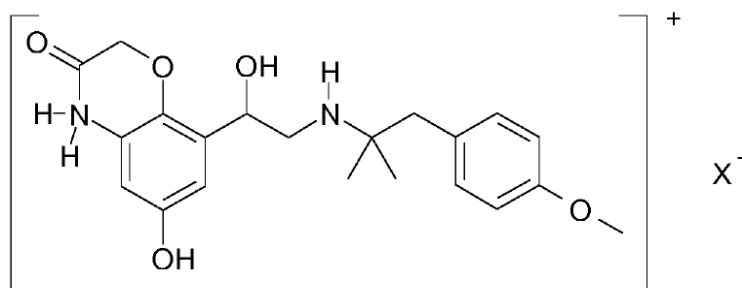
Las formulaciones medicamentosas según la invención contienen como disolvente agua pura.

La preparación de los compuestos según la invención puede llevarse a cabo análogamente a las formas de proceder ya conocidas en el estado de la técnica. Se conocen procedimientos de preparación adecuados, por ejemplo, a partir del documento US 4460581, al que se hace referencia en su totalidad en este punto.

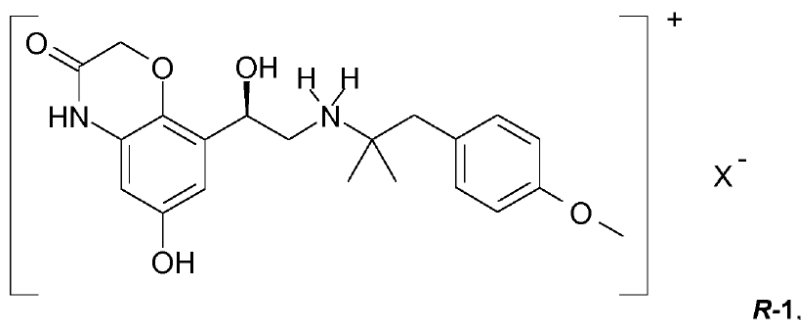
Los compuestos de la Fórmula **1** pueden estar contenidos en las formulaciones medicamentosas según la invención eventualmente en forma de sus tautómeros. Se entiende por tautomería la presencia de compuestos isoméricos que se originan por desplazamiento de enlaces  $\sigma$  o enlaces  $\pi$  y que pueden estar en equilibrio. Son ejemplos de formas tautoméricas posibles de los compuestos de la Fórmula **1**



o también



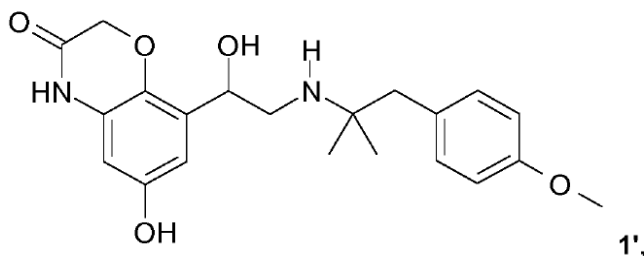
Otro aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones medicamentosas que contienen los compuestos de la Fórmula 1 mencionados en lo que antecede en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos. En este caso, se prefieren de manera particularmente preferible formulaciones medicamentosas que contienen los compuestos de la Fórmula 1 mencionados en lo que antecede, en forma de los compuestos enantioméricamente puros, teniendo singular importancia en este caso según la invención los enantiómeros R de los compuestos de la Fórmula 1. Estos enantiómeros R se pueden representar por la Fórmula R-1



en donde  $X^-$  puede tener los significados mencionados en lo que antecede.

En el marco de la presente invención, se utilizan de manera particularmente preferible aquellos compuestos de la Fórmula 1 en los que  $X^-$  se selecciona del grupo consistente en cloruro, maleato, salicilato, fumarato o succinato, eventualmente en forma de sus hidratos y solvatos. Según la invención se prefieren particularmente en el marco de la presente invención aquellas formulaciones que contienen el compuesto de la Fórmula 1, en la que  $X^-$  representa cloruro.

Las referencias al compuesto de la Fórmula 1 siempre incluyen en el marco de la presente invención todas las posibles modificaciones amorfas y cristalinas 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 se pueden formar de este compuesto. Una referencia al compuesto 1' que eventualmente se efectúe en el 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



en donde  $X^-$  puede tener los significados mencionados en lo que antecede.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones medicamentosas que contienen una sustancia activa 2 y una base libre de la Fórmula 1' en donde  $X^-$  puede tener los significados mencionados en lo que antecede, eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos, al menos un ácido farmacológicamente aceptable, eventualmente otros materiales auxiliares y/o formadores de complejos, farmacológicamente aceptables, y como disolvente agua.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo consistente en enfermedades pulmonares obstructivas de diversa génesis, enfisemas pulmonares de diversa génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diversa génesis, bronquiectasias, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) y todas las formas del edema pulmonar.

Se prefiere el uso mencionado en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que se seleccionan del grupo consistente en asma bronquial, asma pediátrica, asma grave, ataque agudo de asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), prefiriéndose especialmente según la invención el uso para preparar un medicamento para el tratamiento de asma bronquial o EPOC.

Además, se prefiere el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en una EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o un déficit de inhibidor de  $\alpha 1$ -proteínasa.

Se prefiere además el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, que se seleccionan del grupo consistente en alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas laborales tales como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares tales como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

Se prefiere, además, el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que se seleccionan del grupo consistente en neumonías causadas por infecciones tales como, por ejemplo, debidas a una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis debidas a diversa génesis tales como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis inducidas por radiación, colagenosis tales como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis tales como, por ejemplo, enfermedad de Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Se prefiere, además, el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o mucoviscidosis.

Se prefiere, además, el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de bronquitis, tales como, por ejemplo, bronquitis debida a infección bacteriana o vírica, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

Se prefiere, además, el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

Se prefiere, además, el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto).

Se prefiere, además, el uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo, edemas pulmonares tóxicos posteriores a aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

De manera particularmente preferible, la presente invención se refiere al uso de las formulaciones medicamentosas según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC. También tiene singular importancia el uso mencionado en lo que antecede para preparar un medicamento para el tratamiento una vez al día de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, de manera particularmente preferible para el tratamiento una vez al día de asma o EPOC.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar las enfermedades mencionadas en lo que antecede, caracterizado porque se aplican en cantidades terapéuticamente eficaces una o varias de las formulaciones medicamentosas según la invención mencionadas en lo que antecede.

La presente invención se refiere a formulaciones de sustancia activa líquidas de estos compuestos aplicables por inhalación, debiendo satisfacer las formulaciones líquidas conformes a la invención altos estándares de calidad. Las formulaciones según la invención pueden ser inhaladas, en este caso, por vía peroral o pernasal. A fin de obtener una distribución óptima de sustancia activa 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 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 con la dosis terapéuticamente necesaria, en el transcurso de unos pocos segundos, dando un aerosol apropiado desde el punto de vista terapéutico-inhalativo. En el marco de la presente invención, se prefieren aquellos nebulizadores en los que se puede nebulizar ya una cantidad inferior a 100 microlitros, con preferencia inferior a 50

microlitros, muy preferiblemente inferior a 25 microlitros, de disolución de sustancia activa con una embolada o dos emboladas, dando un aerosol con un tamaño de partícula (o bien diámetro de partícula) medio inferior a 20 micrómetros, con preferencia inferior a 10 micrómetros, de modo que la fracción inhalable del aerosol equivalga ya a la cantidad terapéuticamente eficaz.

- 5 Un dispositivo de este tipo para la administración sin 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", y también en el documento WO 97/12687, en sus Figuras 6a y 6b y la descripción correspondiente. En un nebulizador de este tipo, una disolución medicamentosa se transforma por medio de alta presión de hasta 500 bares en un aerosol que puede llegar a los pulmones y se pulveriza. En el marco de la presente descripción de la invención se hace referencia expresamente en su totalidad a las referencias mencionadas.

- 15 En inhaladores de este tipo se almacenan las formulaciones de disolución en un depósito. En este caso es necesario que las formulaciones de sustancia activa 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.

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

- 20 Es objeto de la presente invención poner a disposición una formulación acuosa del compuesto de la Fórmula 1 eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos; otra sustancia activa **2**, una sal de tiotropio, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos, que satisfaga los elevados estándares que son necesarios para poder nebulizar de manera óptima una solución por medio de los inhaladores mencionados al comienzo. Las formulaciones de sustancia activa según la invención deben presentar en este caso una suficiente calidad farmacéutica, es decir, deben ser farmacéuticamente estables durante un período de almacenamiento de algunos años, con preferencia de al menos un año, más preferiblemente de dos años.

Además, estas formulaciones en 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.

- 30 Según la invención, la formulación contiene preferiblemente la sustancia activa **2** y el compuesto de la Fórmula 1. Sin embargo, la formulación también puede contener una mezcla de distintas sales de la Fórmula 1. Si las formulaciones medicamentosas según la invención contienen distintas sales de la Fórmula 1, se prefieren según la invención aquellas formulaciones en las que las distintas sales representan diferentes sales de la misma base libre de la Fórmula 1'.

- 35 La concentración del compuesto de la fórmula 1 referida a la fracción de base libre 1' farmacológicamente eficaz en la formulación medicamentosa según la invención se sitúa, según la invención, en aproximadamente de 0,1 a 2.000 mg por 100 ml, con preferencia en aproximadamente de 0,5 a 1.100 mg por 100 ml, de manera particularmente preferible de 0,75 a 500 mg por 100 ml. De manera particularmente preferible, 100 ml de las formulaciones según la invención contienen aproximadamente de 1 a aproximadamente 250 mg de 1'.

- 40 La concentración del compuesto de la Fórmula 2 referida a la fracción de catión libre farmacológicamente eficaz de la sal **2.1** en la formulación medicamentosa según la invención se sitúa, según la invención, en aproximadamente de 0,1 a 2.000 mg por 100 ml, con preferencia en aproximadamente de 0,5 a 1.100 mg por 100 ml, de manera particularmente preferible de 0,75 a 500 mg por 100 ml. De manera particularmente preferible, 100 ml de las formulaciones según la invención contienen aproximadamente de 1 a aproximadamente 250 mg del catión libre de la sal **2.1**.

El valor de pH de la formulación según la invención se sitúa preferiblemente, según la invención, en un intervalo de 2,0 a 6,5, con preferencia entre 2,5 y 3,5, de manera particularmente preferible entre aproximadamente 2,7 y 3,1, en soluciones acuosas puras.

- 50 El valor de pH se ajusta mediante la adición de ácidos farmacológicamente aceptables. Para ello se pueden utilizar ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente aceptables. Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos se seleccionan del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados se seleccionan del grupo consistente en ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido metansulfónico y ácido bencensulfónico.
- 55 Los ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico, correspondiéndole singular importancia según la invención al ácido clorhídrico. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido metansulfónico y ácido cítrico, correspondiéndole especial preferencia según la invención al 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, por ejemplo, como saborizantes o antioxidantes, tales como por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico. Eventualmente, también se pueden emplear bases farmacológicamente aceptables para titular con precisión el valor del pH. Como bases son apropiados, por ejemplo, hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. El ion alcalino preferido es el sodio. Si se utilizan estas bases, se debe tener en cuenta que también las sales resultantes, que luego están contenidas en la formulación medicamentosa lista, sean farmacológicamente aceptables con el ácido antes mencionado.

Las formulaciones según la invención pueden contener, como otros componentes, formadores de complejos. Se entienden por formadores de complejos, en el marco de la presente invención, moléculas que están en condiciones de formar uniones de complejos. Preferiblemente, mediante estos compuestos se deben complejar cationes, de manera particularmente preferible cationes metálicos. Preferiblemente, las formulaciones según la invención contienen, como formadores de complejos, ácido edético (EDTA) o una sal conocida del mismo, por ejemplo EDTA sódico, o bien EDTA disódico. Se utiliza preferiblemente edetato disódico, eventualmente en forma de sus hidratos, de manera particularmente preferible en forma de su dihidrato. Si en el marco de las formulaciones según la invención se utilizan formadores de complejos, su contenido se sitúa preferiblemente en un intervalo de 0,1 a 50 mg por 100 ml, de manera particularmente preferible en un intervalo de 0,5 a 25 mg por 100 ml de la formulación según la invención. Preferiblemente, las formulaciones según la invención contienen un formador de complejos en una cantidad de aproximadamente 0,75 a 15 mg por 100 ml, de manera particularmente preferible de aproximadamente 1 a 12 mg por 100 ml.

Lo mismo que se ha expuesto ya para el edetato disódico es válido también para posibles aditivos comparables con EDTA o sus sales que presenten propiedades formadoras de complejos y que se puedan utilizar en su lugar, tales como, por ejemplo, ácido nitrilotriacético o sus sales.

A la formulación según la invención se pueden añadir otros materiales auxiliares farmacológicamente aceptables. Por excipientes y materiales auxiliares en este contexto se entiende cualquier sustancia farmacológicamente aceptable y terapéuticamente conveniente que no es una sustancia activa, pero que se puede formular junto con la sustancia activa en el disolvente farmacológicamente apropiado, para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no despliegan ningún efecto farmacológico o, en el contexto de la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mención o al menos ninguno no deseado. Entre los excipientes y materiales auxiliares se cuentan, por ejemplo, estabilizantes, antioxidantes y/o conservantes, que prolongan la duración de uso de la formulación medicamentosa lista, así como saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos según el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio.

Entre los materiales auxiliares preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, si no se usa ya para ajustar el valor del pH, galato de propilo, BHA (butilhidroxianisol), BHT (butilhidroxitolueno), TBHQ (terc.-butilhidroxiquinona), vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares presentes en el organismo humano.

Se pueden utilizar conservantes para proteger a la formulación de una contaminación con gérmenes patógenos. Son apropiados como conservantes los conocidos en el 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. Preferiblemente, a la formulación según la invención se añade cloruro de benzalconio. La cantidad del cloruro de benzalconio alcanza en este caso entre 1 mg y 50 mg por 100 ml de formulación, con preferencia aproximadamente de 2 a 15 mg por 100 ml, de manera particularmente preferible aproximadamente de 3 a 12 mg por 100 ml, de manera particularmente preferible aproximadamente de 4 a 11 mg por 100 ml de la formulación según la invención. Se puede emplear también cloruro de benzalconio según la invención en mezcla con otros conservantes.

Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua, los compuestos de la fórmula **1** y la sustancia activa **2**, solamente también cloruro de benzalconio, edetato sódico y el ácido necesario para ajustar el valor del pH.

Las formulaciones medicamentosas según la invención se utilizan preferiblemente en un inhalador del tipo descrito en lo que antecede, para preparar con ellas 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, a los cuales se hace referencia íntegramente con esto. Como se ha esbozado al comienzo, en el documento WO 97/12687 (véanse en el mismo especialmente las Figuras 6a y 6b y las correspondientes partes de la descripción) se publica una forma de realización ulteriormente desarrollado del inhalador preferido. Este nebulizador (Respimat<sup>®</sup>) se puede utilizar ventajosamente para producir los aerosoles inhalables según la invención. Debido a su forma a modo de cilindro y un tamaño práctico de menos de 9 a 15 cm de longitud y 2 a 4 cm de anchura, 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, caracterizados por

- una carcasa de bomba, que está fijada en la parte superior de la carcasa, y que porta
- en un extremo de la misma un cuerpo de tobera con la tobera o bien la disposición de toberas,
- un émbolo hueco con 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 se apoya de forma giratoria en la parte superior de la carcasa mediante un cojinete de pivote,
- una parte inferior de carcasa, que está insertada en sentido axial sobre la carcasa de resorte.

10 El émbolo hueco con cuerpo de válvula es equivalente a un dispositivo descrito en el documento WO 97/12687. Asoma parcialmente dentro del cilindro de la carcasa de bomba y está dispuesto de modo axialmente desplazable en el 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 mencionada más arriba. El émbolo hueco con cuerpo de válvula ejerce en su lado de alta presión, en el momento en que se suelta el resorte, una presión de 5 a 60 MPa (aprox. 50 a 600 bares), con preferencia 10 a 60 MPa (aprox. 100 a 600 bares) sobre el líquido, la disolución medida de sustancia activa. En este caso, se prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros, de manera particularmente preferible volúmenes de 10 a 20 microlitros, de manera muy particularmente preferible un volumen de 10 a 15 microlitros por embolada.

20 El cuerpo de válvula se ubica preferiblemente en el extremo del émbolo hueco que está orientado hacia el cuerpo de tobera.

Preferiblemente, la tobera en el cuerpo de tobera está microestructurada, es decir fabricada mediante microtécnica. Se publican cuerpos de tobera microestructurados, por ejemplo, en el documento WO-99/16530; con esto se hace referencia al contenido de este escrito, especialmente a la Figura 1 allí publicada y su descripción. El cuerpo de tobera está compuesto, por ejemplo, de dos placas de vidrio y/o silicio unidas firmemente entre sí, de las cuales por lo menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados que conectan el lado de entrada de la tobera con el lado de salida de la tobera. En el lado de salida de la tobera hay al menos una abertura redonda o no redonda de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 a 15 micrómetros de anchura, siendo la profundidad preferiblemente 4, 5 a 6,5 micrómetros y la longitud 7 a 9 micrómetros. En caso de varias aberturas de tobera, que preferiblemente son dos, las direcciones de emisión de las toberas en el cuerpo de tobera pueden ser paralelas entre sí o estar inclinadas una respecto a 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 emisión pueden estar mutuamente inclinadas en un ángulo de 20 grados a 160 grados, con preferencia un ángulo de 60 a 150 grados, de manera especialmente preferible 80 a 100°. Las aberturas de tobera están dispuestas preferiblemente a una distancia de 10 a 200 micrómetros, de manera especialmente preferible a una distancia de 10 a 100 micrómetros, de manera especialmente preferible de 30 a 70 micrómetros. Lo más preferido son 50 micrómetros.

Las direcciones de emisión se encuentran, por lo tanto, en el entorno de las aberturas de tobera.

La formulación medicamentosa líquida llega al cuerpo de tobera, como ya se ha indicado, con una presión de entrada de hasta 600 bares, con preferencia de 200 a 300 bares, y es pulverizada a través de las aberturas de tobera para formar 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 de presión helicoidal cilíndrico, como almacenamiento de la energía mecánica. El resorte actúa sobre la brida secundaria como pieza desplazable, cuyo movimiento está condicionado por la posición de una pieza de bloqueo. El recorrido de la brida secundaria está limitado de forma precisa por un tope superior y uno inferior. El resorte se tensa preferiblemente mediante un engranaje transmisor 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 pasos.

La pieza de bloqueo con superficies de bloqueo engranantes está dispuesta de forma anular alrededor de la brida secundaria. Está compuesta, por ejemplo, por un anillo de plástico o de metal elásticamente deformable. El anillo está dispuesto en un plano perpendicular al eje del pulverizador. Después de tensar el resorte, las superficies de bloqueo de la pieza de bloqueo se desplazan colocándose en el camino de la brida secundaria y evitan que se destense el resorte. La pieza de bloqueo se destraba por medio de un botón. La tecla de accionamiento está unida o acoplada a la pieza de bloqueo. Para soltar el sistema tensor de bloqueo se desplaza la tecla de accionamiento paralelamente al plano del anillo, prefiriéndose que se introduzca en el pulverizador; con ello el anillo deformable se



deforma en el plano del anillo. En el documento WO 97/20590 se describen detalles constructivos del sistema tensor de bloqueo.

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

- 5 Al accionar el pulverizador, la parte superior de la carcasa es girada con respecto a la parte inferior de la carcasa, con lo que la parte inferior de la carcasa arrastra la carcasa del resorte. De este modo se comprime y se tensa el resorte a través del mecanismo corredizo helicoidal, y el sistema de bloqueo se encastra automáticamente. El ángulo de giro es, con preferencia, una fracción entera de 360 grados, por ejemplo 180 grados. Simultáneamente con el tensado del resorte, la pieza de impulsión 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, con 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 y utilizar sucesivamente varios recipientes de depósito reemplazables que contienen el líquido a pulverizar. El recipiente de depósito contiene la preparación en aerosol según la invención.

- 15 El proceso de pulverización se inicia mediante una leve presión en la tecla de accionamiento. Con ello, el sistema de bloqueo deja libre el camino para la pieza de impulsión. El resorte tensado empuja el émbolo dentro del cilindro de la carcasa de bomba. El líquido es expelido de la tobera del nebulizador en forma pulverizada.

En las solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que con esto se hace referencia, se publican otros detalles de construcción.

- 20 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 otras piezas son preferiblemente de material sintético, por ejemplo fabricadas en un procedimiento de moldeo por inyección. Para fines medicinales se utilizan materiales que sean fisiológicamente inocuos.

- 25 En las Figuras 6 a/b del documento WO 97/12687 se describe el nebulizador (Respimat®) con el que se pueden inhalar ventajosamente las preparaciones en aerosol acuosas 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 destensado.

- 30 La parte superior (51) de la carcasa contiene la carcasa (52) de bomba, en cuyo extremo está dispuesto el soporte (53) para la tobera pulverizadora. En el soporte se encuentra el cuerpo (54) de tobera 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 (58) de válvula. El émbolo hueco está obturado por medio de la junta (59). Dentro de la parte superior de la carcasa se encuentra el tope (60), en donde se apoya la brida secundaria cuando el resorte está destensado. En la brida secundaria se encuentra el tope (61), en donde hace tope la brida secundaria cuando el resorte está tensado. Después de tensar el resorte, la pieza (62) de bloqueo se ubica entre el tope (61) y un apoyo (63) en la parte superior de la carcasa. La tecla (64) de accionamiento está conectada con la pieza de bloqueo. La parte superior de la carcasa termina en la boquilla (65) y está cerrada con la tapa protectora (66) enchufable.

- 35 La carcasa (67) de resorte con el resorte a presión (68) se apoya de forma giratoria en la parte superior de la carcasa mediante las lengüetas (69) de enganche y los cojinetes pivotantes. Sobre la carcasa de resorte se desliza la parte inferior (70) de la carcasa. Dentro de la carcasa de resorte se encuentra el recipiente (71) de depósito recambiable para el líquido (72) a pulverizar. El recipiente de 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 sustancia activa).

- 40 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 asienta la corredera (76).

El nebulizador descrito en lo que antecede es adecuado para nebulizar las preparaciones en aerosol según la invención, dando un aerosol adecuado para la inhalación.

- 45 Si la formulación de la invención se nebuliza por medio de la técnica que se ha descrito en lo que antecede (Respimat®), en al menos 97%, con preferencia al menos 98%, de todos los accionamientos del inhalador (embolada o emboladas) la masa expelida debería ser equivalente a una cantidad definida con un margen de tolerancia de a lo sumo 25%, con preferencia 20%, de esta cantidad. Preferiblemente, se expelen por embolada entre 5 y 30 mg de formulación como masa definida, de manera especialmente preferible entre 5 y 20 mg.

- 55 La formulación según la invención también puede nebulizarse mediante otros inhaladores distintos de los descritos en lo que antecede, por ejemplo inhaladores Jet-Stream.

La presente invención se refiere además a un kit para inhalación consistente en una de las preparaciones medicamentosas según la invención que se han descrito en lo que antecede y un inhalador adecuado para nebulizar esta formulación medicamentosa. La presente invención se refiere preferiblemente a un kit para inhalación consistente en una de las preparaciones medicamentosas según la invención que se han descrito en lo que antecede y el inhalador Respimat® que se ha descrito en lo que antecede.

Si la formulación se debe aplicar por vía nasal por medio del aparato Respimat® antes descrito, se puede dotar a este pulverizador de un suplemento sobre la boquilla que está configurado de forma similar a una pirámide cilíndrica, es decir, una pirámide con sección transversal redonda u oval o bien un cilindro redondo u oval que se va estrechando. Además, este suplemento es hueco por dentro y presenta dos aberturas. Una de las aberturas puede colocarse sobre la boquilla y la otra abertura, en el extremo aguzado, se puede introducir en un orificio nasal. Así, este suplemento presenta preferiblemente la forma de una embocadura de espráis nasales convencionales. El suplemento puede estar conformado de manera tal que esté unido a la boquilla de forma extraíble o no. Un suplemento de este tipo también puede reemplazar a la boquilla.

Los ejemplos de formulación expuestos a continuación sirven para una ulterior explicación, sin limitar el objeto de la presente invención a las composiciones presentadas a título ilustrativo.

### Ejemplos

Como ya se ha mencionado, los compuestos de la fórmula **1** se pueden preparar de una manera en sí conocida. A continuación se enumeran compuestos preferidos mencionados a modo de ejemplo y en el marco de la invención. Así, se prefieren formulaciones medicamentosas que contienen una sustancia activa **2** y el compuesto de la Fórmula **1** que puede nombrarse como sigue: hidrocloreto de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**Ejemplo 3**), eventualmente en forma de una sal por adición de ácido con un ácido HX, en donde X<sup>-</sup> puede tener uno de los significados mencionados en lo que antecede, así como eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos.

En la tabla que figura a continuación se resumen ejemplos de formulación según la invención. Aquí la abreviatura BA-Cl significa cloruro de benzalconio y EDTA es equivalente a edetato disódico dihidratado.

Las mencionadas sustancias activas **1** y **2.1** se emplean en este caso en forma de sales y/o hidratos, pero aquí se indican referidas a la masa de la base libre de **1** y del catión libre de **2.1**. El compuesto **1** se emplea en los ejemplos mostrados más abajo en forma de hidrocloreto, hidrotetrafluoroacetato o hidrometansulfonato, el compuesto **2** en forma de un monohidrato del bromuro.

En la tabla siguiente se resumen ejemplos de formulación según la invención del enantiómero R del compuesto Ejemplo 3 y la sustancia activa **2.1** en forma de base y catión. 100 ml de formulación medicamentosa contienen en agua purificada o agua para inyección:

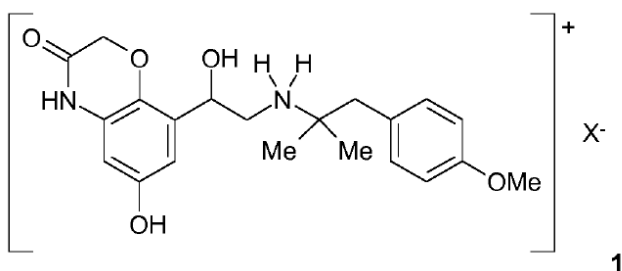
Ejemplo	1' (base) (mg)	2.1' (catión) (mg)	BA-Cl (mg)	EDTA (mg)	valor de pH (HCl)
1.	1.000	1.000	-	2	2,9
2.	500	500	10	10	2,7
3.	500	250	4	10	2,9
4.	500	250	5	10	2,9
5.	500	85	10	11	2,9
6.	250	500	10	9	3,1
7.	85	500	8	10	2,9
8.	200	45	15	-	2,9
9.	200	23	11	12	2,7

ES 2 668 364 T3

<b>Ejemplo</b>	<b>1' (base) (mg)</b>	<b>2.1' (catión) (mg)</b>	<b>BA-Cl (mg)</b>	<b>EDTA (mg)</b>	<b>valor de pH (HCl)</b>
10.	200	23	10	10	2,7
11.	90	23	10	10	2,8
12.	90	23	10	5	3,1
13.	45	23	10	10	2,9
14.	45	23	10	5	3,0
15.	23	23	10	10	2,9
16.	23	23	10	5	2,9
17.	23	45	11	25	3,0
18.	23	45	10	10	3,0
19.	9	23	10	10	3,1
20.	11	23	10	25	3,1
21.	9	23	10	5	2,8
22.	5	23	10	10	3,1
23.	5	23	10	50	3,1
24.	5	23	10	5	2,7
25.	5	45	12	5	3,0
26.	1	1	10	7	3,5
27.	1	1	10	7	3,0
28.	0,1	0,1	10	15	3,5
29.	0,1	0,1	10	15	3,0

## REIVINDICACIONES

1. Formulación medicamentosa que contiene como sustancia activa un compuesto de la Fórmula 1



en donde

- 5 X<sup>-</sup> significa un anión de carga negativa simple, con preferencia un anión de carga negativa simple seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoroacetato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato,

en donde la formulación medicamentosa según la invención contiene

- de 1 a 250 mg de base libre **1'** por 100 ml de disolución,
- 10 • de 1 a 250 mg del catión libre de la sal de tiotropio **2.1'** por 100 ml de disolución,
- agua pura como disolvente,
- al menos un ácido farmacológicamente aceptable,
- opcionalmente otros materiales auxiliares y/o formadores de complejos, farmacológicamente aceptables,

en donde la formulación medicamentosa tiene un pH de 2,5 a 3,5.

- 15 2. Formulación medicamentosa según la reivindicación 1, en donde el ácido farmacológicamente aceptable se selecciona de los ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o de los ácidos orgánicos ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido metansulfónico y ácido bencensulfónico.

- 20 3. Formulación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque contiene como sustancia auxiliar cloruro de benzalconio.

4. Formulación medicamentosa según la reivindicación 3, caracterizada porque el contenido de cloruro de benzalconio es de 1 a 50 mg por 100 ml de disolución.

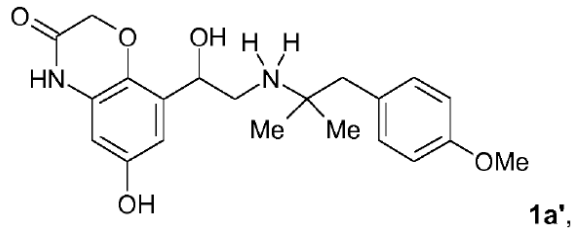
- 25 5. Formulación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque contiene como otra sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable un antioxidante.

6. Formulación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene como otra sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable un antioxidante seleccionado del grupo consistente en ácido ascórbico, galato de propilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, terc-butilhidroxiquinona y tocoferoles.

- 30 7. Formulación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque contiene como otro componente un formador de complejos.

8. Formulación medicamentosa según la reivindicación 7, caracterizada porque el contenido de formador de complejos es de 0,1 a 50 mg por 100 ml de disolución.

9. Formulación medicamentosa que contiene como sustancia activa de 1 a 250 mg por 100 ml de disolución de una base libre de la Fórmula **1a'**



- eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos, de 1 a 250 mg por 100 ml de disolución de otra sustancia activa **2** seleccionada de sales de tiotropio, eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos; al menos un ácido farmacológicamente aceptable, eventualmente otros materiales auxiliares y/o formadores de complejos, farmacológicamente aceptables, y como disolvente agua, en donde la formulación medicamentosa tiene un valor de pH de 2,5 a 3,5.
- 5
10. Formulación medicamentosa según la reivindicación 9, en donde la sustancia activa **2** es bromuro de tiotropio, eventualmente en forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos.
- 10
11. Uso de una formulación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
12. Kit para inhalación consistente en una formulación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 10 y un inhalador adecuado para nebulizar esta formulación medicamentosa.
- 15
13. Kit para inhalación según la reivindicación 12, en donde el inhalador es el RespiMat<sup>®</sup>.