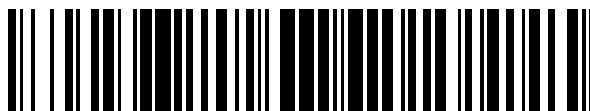


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 779**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/58** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/EP2013/077265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13811924 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2934479**

54 Título: **Ciclesonida para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias en caballos**

30 Prioridad:

**21.12.2012 EP 12199302**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.12.2018**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH  
(100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, BALAZS;  
AVEN, MICHAEL;  
LAMAR, JANINE y  
LANG, INGO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 693 779 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

Ciclesonida para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias en caballos

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere al campo de la medicina, en particular, al campo de la medicina veterinaria. La invención se refiere a glucocorticoides o glucocorticoides inhalados, especialmente ciclesonida o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, tal como una enfermedad pulmonar, preferentemente la obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR), la enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV) y la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR).

## 15 Información complementaria

Las enfermedades de las vías respiratorias equinas son enfermedades destacadas en muchos caballos. Pueden dividirse en las enfermedades de las vías respiratorias superiores e inferiores. Existe una serie de enfermedades de las vías respiratorias inferiores equinas con origen no infeccioso tales como ORVR (o enfisema crónico o enfermedad pulmonar obstructiva crónica equina), EIVR, EPOAPV y hemorragia pulmonar inducida por ejercicio (HPIE). Esta última suele diagnosticarse en caballos de carrera. ORVR, EIVR y EPOAPV son enfermedades con antecedentes alérgicos. Son trastornos de las vías respiratorias inferiores adicionales que rara vez se diagnostican neumonías granulomatosas, neoplásicas e intersticiales. Las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias inferiores incluyen bronquitis, neumonía, pleuritis o una combinación de éstas provocadas por agentes víricos, bacterianos, fúngicos y parasitarios (Kutasi et al., 2011).

Las manifestaciones fenotípicas comunes de las enfermedades de las vías respiratorias en caballos incluyen tos, secreción nasal, aumento del esfuerzo respiratorio y bajo rendimiento o intolerancia al ejercicio. Adicionalmente, pueden observarse fiebre, depresión, pérdida de apetito y pérdida de peso en las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias (Couetil et al., 2007 y Kutasi et al., 2011).

Las enfermedades de las vías respiratorias equinas con un antecedente alérgico no pueden curarse, sino que solo se mantienen asintomáticas. Las terapias conocidas para estos caballos incluyen cambios en el entorno y la administración de diferentes fármacos. El objetivo del cambio en el entorno de la caballeriza es mejorar la calidad de las vías respiratorias y reducir la exposición al alérgeno de los caballos, lo que podría desencadenar las exacerbaciones de ORVR, EPOAPV y EIVR. Los siguientes fármacos se usan para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias de origen no infeccioso: glucocorticoides, broncodilatadores (agonistas  $\beta_2$  y agentes anticolinérgicos) y mucodisolventes (dembrexina y acetilcisteína). Además, se administran antibióticos para las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias. Los efectos secundarios destacados de estas terapias convencionales son taquicardia, midriasis y cólicos para los broncodilatadores y la supresión corticosuprarrenal (reducción de los niveles séricos en sangre de cortisol), laminitis, hepatopatía, desgaste muscular, metabolismo óseo alterado, aumento de la susceptibilidad a las infecciones (neutrofilia, linfopenia) y disminución de la respuesta de anticuerpos a la vacunación para glucocorticoides (Couetil et al., 2007, Dauvillier et al., 2011). Dauvillier et al., 2011, describe adicionalmente la administración de fluticasoneína inhalada a caballos afectados con enfisema crónico. El estudio muestra que el tratamiento a largo plazo de caballos afectados con enfisema crónico con fluticasona inhalada en la dosis terapéutica no tiene un efecto detectable en los parámetros inmunitarios mediados por células y humorales innatos y adquiridos estudiados. Los resultados de Dauvillier et al., 2011, indican que el tratamiento descrito que usa fluticasona inhalada no excluiría el uso de vacunas en caballos afectados con enfisema crónico.

Otra publicación de Dietzel et al., 2001, describe la ciclesonida y su aplicación en estudios clínicos en pacientes humanos con asma. Además, este estudio describe que la ciclesonida no es activa directamente, sino que la ciclesonida actúa más bien como un profármaco, que debe ser activado en primer lugar por esterasas endógenas, que están presentes en el tejido pulmonar humano ("en el sitio").

Una publicación adicional sobre la ciclesonida, la solicitud de patente US2007/117783 (Brück-Scheffler et al., 2007), se refiere a un método para la preparación de suspensiones acuosas estériles de ciclesonida mediante esterilización con calor húmedo, así como a composiciones farmacéuticas en particular para suspensiones acuosas de ciclesonida para la administración por nebulización en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se describen formulaciones adicionales de ciclesonida en la solicitud de patente US2008/0041370 (Radau et al., 2008), que describe formulaciones en aerosol sin propulsor de agonistas beta y combinaciones de medicamentos de los mismos con esteroides tales como ciclesonida, así como diversos métodos y dispositivos de nebulización posibles.

Por último, una publicación de la FEI (Federación Internacional de Deportes Ecuestres) de 2011 desvela una lista de sustancias prohibidas, que incluye la ciclesonida.

El problema que subyace a la presente invención es proporcionar una medicación para caballos que permita el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias en caballos a la vez que reduzca el riesgo de efectos secundarios para los animales tratados.

65

## Breve resumen de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es particularmente ventajosa para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos. Una ventaja de la presente invención es la ausencia o la reducción de los efectos secundarios. La administración de glucocorticoides puede disminuir la producción de cortisol por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPS). Por tanto, la medición del nivel de cortisol sérico generalmente se usa como marcador sustituto de la actividad sistémica de los glucocorticoides y una herramienta para evaluar la biodisponibilidad sistémica de los glucocorticoides. Se produce una reducción de este tipo de los niveles séricos de cortisol equino en las opciones de tratamiento del estado de la técnica, incluyendo la administración de fármacos a través de una vía oral o parenteral (por ejemplo, dexametasona, prednisona), así como a través de una vía inhalatoria (beclometasona, propionato de fluticasona y budesonida). Por el contrario, no se observa una disminución en el nivel de cortisol sérico de los caballos después del tratamiento durante dos semanas con diferentes niveles de dosis de ciclesonida (véanse los Ejemplos 2-3).

Además, la opción de tratamiento proporcionada por la presente invención minimiza los riesgos asociados a complicaciones provocadas por un metabolismo alterado o un sistema inmunitario comprometido, etc. (véase la información de antecedentes). Habitualmente se observan neutrofilia y linfopenia después del tratamiento del estado de la técnica con dexametasona (véase el ejemplo 4, Tabla 2). Esto puede conducir a una mayor susceptibilidad a las infecciones. Por el contrario, no se observa ninguna alteración en el sistema inmunitario de los caballos medida por neutrofilia y linfopenia después del tratamiento durante dos semanas con diferentes niveles de dosis de ciclesonida (véase el ejemplo 4, Tabla 2).

Otra ventaja de la presente invención es la comodidad del tratamiento. El tratamiento del estado de la técnica con dexametasona no permite la administración de niveles de dosis constantemente altos durante un período de tiempo más largo debido al riesgo de desarrollar efectos secundarios. Por tanto, la dosis de dexametasona debe ajustarse continuamente después del inicio del tratamiento teniendo en cuenta una serie de factores (por ejemplo, la vía de administración del fármaco, el historial médico, el estado clínico y el peso corporal del caballo) con el objetivo de prevenir o minimizar los efectos secundarios mientras se administra una dosis suficientemente alta para garantizar la eficacia clínica. Por el contrario, la presente invención proporciona una opción de tratamiento superior para caballos con un menor riesgo de desarrollar efectos secundarios. Por tanto, permite un tratamiento durante largos períodos de tiempo a niveles de dosis constantemente altos garantizando la eficacia clínica requerida, que es comparable a la dexametasona.

Además, el perfil de seguridad de la ciclesonida también es más ventajoso en comparación con otros glucocorticoides en aerosol como la fluticasona. Existen informes contradictorios acerca del efecto de la fluticasona sobre los niveles de cortisol. En algunos estudios, la fluticasona muestra una supresión significativa en los niveles de cortisol medidos tanto en seres humanos como en caballos después de la administración de aerosoles (Robinson et al., 2009 y Grahnén et al., 1997). Por el contrario, no hay ninguna supresión de cortisol, o una clínicamente no relevante, con la ciclesonida en seres humanos o en caballos después de la inhalación del aerosol. Una ventaja adicional de la presente invención es la naturaleza de profármaco de la ciclesonida. Se ha demostrado que el metabolito activo, C21-C21-desisobutirilciclesonida, se genera en las vías respiratorias de seres humanos u otros mamíferos. El profármaco ciclesonida tiene que ser activado por enzimas especiales en los tejidos de las vías respiratorias para generar C21-21-desisobutirilciclesonida, que es la molécula eficaz. La existencia de dichas enzimas especiales en los tejidos de las vías respiratorias equinas no se ha publicado anteriormente. Otras sustancias como la fluticasona, que no es un profármaco, no necesitan conversión enzimática para poder estar activas en los pulmones de los caballos u otros mamíferos. La presente invención demuestra sorprendentemente por primera vez que la ciclesonida puede convertirse en la molécula eficaz C21-C21-desisobutirilciclesonida en caballos (véase el ejemplo 5) y que la administración de ciclesonida da como resultado, por tanto, un efecto terapéutico beneficioso en caballos con enfermedad de las vías respiratorias. Además, la ciclesonida experimenta esterificaciones reversibles de ácidos grasos con ácidos grasos en el tejido pulmonar humano. Los conjugados de ácidos grasos pueden servir como un depósito. No se ha publicado anteriormente si el mismo proceso de esterificación se produce en tejidos pulmonares equinos o no. Otras sustancias como la fluticasona no generan conjugados de ácidos grasos en los tejidos pulmonares humanos en absoluto.

Por tanto, incluso si se tragan grandes cantidades de ciclesonida durante el tratamiento con aerosol, la naturaleza de profármaco de la ciclesonida, la dependencia de la generación de C21-C21-desisobutirilciclesonida de la conversión por enzimas específicas y un metabolismo hepático rápido de C21-C21-desisobutirilciclesonida garantiza que el efecto de la ciclesonida solo se relaciona con las vías respiratorias y no con todo el cuerpo de los caballos. Esto también se denomina efecto tóxico de la ciclesonida. Por el contrario, el tratamiento del estado de la técnica con dexametasona u otras sustancias como la fluticasona conduce a una exposición sistémica del metabolito activo, lo que conduce a un perfil de efectos secundarios extenso (véase la información de antecedentes).

En el presente documento se desvela ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso como un medicamento para el tratamiento de un equino, preferentemente un caballo. En el presente documento se desvela adicionalmente ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de un

equino, preferentemente un caballo. La presente invención se refiere a la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos. La presente invención se refiere a la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una o más enfermedades de las vías respiratorias en uno o más equinos, preferentemente en uno o más caballos.

De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, es inhalable/(está en forma de) un inhalante. En otro aspecto de la presente invención, la ciclesonida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma o la composición que comprende ciclesonida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, está en una formulación líquida, preferentemente una formulación etanólica, que puede convertirse en aerosol para facilitar su inhalación. En un aspecto adicional de la presente invención, la formulación líquida es parcialmente etanólica y parcialmente acuosa. En un aspecto adicional de la presente invención, la formulación líquida comprende uno o más de los disolventes: agua, etanol, hidrofluoroalcano o hidrofluoroalcanos tales como HFA 227 y HFA 134a, hidrofluoroolefina o hidrofluoroolefinas tales como HFO-1234ze y, opcionalmente, excipientes adicionales. HFA es una abreviatura de hidrofluoroalcano y HFO es una abreviatura de hidrofluoroolefina.

En un aspecto preferido de la presente invención, el disolvente de la formulación líquida comprende/consiste en una mezcla de  $\geq 85$  % V/V de etanol y  $\leq 15$  % V/V de agua, tal como por ejemplo un 10 % V/V acuoso y un 90 % V/V etanólico. En otro aspecto preferido de la presente invención, el disolvente de la formulación líquida comprende una mezcla de etanol y agua, por lo que la proporción de etanol está en el intervalo del 85-100 % V/V, preferentemente del 90-95 % V/V.

Preferentemente, la proporción de etanol es del 90 % V/V de etanol. En un aspecto específico de la presente invención, la formulación (solución de inhalación) de ciclesonida es como se indica a continuación:

Tabla 1:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7-3,1 g/100 ml
Ácido clorhídrico	hasta $[H^+] = 10^{-3,5}$ a $10^{-5}$ mol/l
90 % V/V etanol/agua	hasta 100 ml

donde la concentración de iones de hidrógeno  $[H^+]$  puede medirse, por ejemplo, mediante titulación potenciométrica.

Un aspecto adicional de la presente invención es la aplicación de la formulación líquida usando un dispositivo de inhalación, tal como el inhalador Respimat® u otro dispositivo de inhalación que usa la tecnología de generación de aerosol Respimat®. El inhalador Respimat® se desvela, por ejemplo, en el documento WO 97/12687. Este inhalador puede usarse ventajosamente para producir los aerosoles inhalables/inhalantes de acuerdo con la invención. La dosis de principio activo entregada a la salida del inhalador Respimat® puede calcularse a partir de:

- la concentración de principio activo en la formulación líquida (solución de inhalación)  $[\mu\text{g}/\mu\text{l}]$ ,
- el "volumen entregado", que se define como el volumen de líquido expulsado del inhalador Respimat® por accionamiento  $[\mu\text{l}]$ . Se ha descubierto que el volumen entregado a la salida del inhalador Respimat® es de aproximadamente 11  $\mu\text{l}$  por accionamiento,

de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis } [\mu\text{g}] = \text{Concentración } [\mu\text{g}/\mu\text{l}] \cdot \text{Volumen } [\mu\text{l}]$$

La invención se refiere adicionalmente a la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para la gestión/tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos. Preferentemente la enfermedad de la vía respiratoria es una enfermedad pulmonar. La invención se refiere adicionalmente a la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para la gestión/tratamiento de la obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR) en equinos, preferentemente caballos. La invención se refiere adicionalmente a la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para la gestión/tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV) en equinos, preferentemente caballos. La invención se refiere adicionalmente a la ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a una composición que comprende ciclesonida o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para la gestión/tratamiento de la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR) en equinos, preferentemente caballos.

En el presente documento se desvela adicionalmente un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente equino, preferentemente un caballo, que lo necesite. Preferentemente, la enfermedad de las vías aéreas es una enfermedad pulmonar. En un aspecto específico de dicho método de tratamiento de la presente invención, la ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra como un inhalable/inhalante. En un aspecto específico adicional del método de tratamiento de la presente invención, la ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una formulación líquida, preferentemente con un disolvente que comprende etanol, agua o una combinación de los mismos. En otro aspecto del método de tratamiento de la presente invención, la ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a través de un dispositivo de inhalación (equino). En un aspecto preferido del método de tratamiento de la presente invención, la ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una formulación líquida con un disolvente que comprende/consiste en una mezcla de etanol y agua que se administra a través de un dispositivo de inhalación (equino).

En un aspecto específico de la presente invención (ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias), la enfermedad de las vías respiratorias es una enfermedad pulmonar. En otro aspecto de la presente invención, la enfermedad de las vías respiratorias se selecciona entre el grupo que consiste en: obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR), enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV) y enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR). En un aspecto preferido de la presente invención, la enfermedad de las vías respiratorias es una obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR).

En otro aspecto específico de la presente invención, la ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra a través de un dispositivo inhalador (equino). Preferentemente, dicho dispositivo inhalador comprende: (a) un inhalador de dosis medida presurizado o un inhalador de gotitas acuosas/etanólicas tal como el inhalador Respimat® u otro dispositivo de inhalación que usa la tecnología de generación de aerosol Respimat® y (b) un adaptador para el uso equino. En otro aspecto específico más de la presente invención, la ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, es una formulación parcialmente etanólica y se administra a través de un dispositivo inhalador (equino).

En un aspecto adicional de la presente invención (ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias) dicha ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a una dosis de al menos 900 µg a la salida del inhalador, al menos 1800 µg a la salida del inhalador o al menos 2700 µg a la salida del inhalador, preferentemente al menos 2400 µg a la salida del inhalador o al menos 2700 µg a la salida del inhalador. En otro aspecto más de la presente invención, dicha ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a una dosis de 100 µg a 5000 µg a la salida del inhalador, de 450 µg a 2700 µg a la salida del inhalador, de 900 µg a 2400 µg a la salida del inhalador, de 900 µg a 2700 µg a la salida del inhalador, preferentemente a una dosis de 900 µg a 2700 µg a la salida del inhalador. En otro aspecto específico de la presente invención, esas dosis se administran dos veces al día durante 5-7 días, seguido de una vez al día durante 5-7 días. Preferentemente, la ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra a una dosis de 2700 µg dos veces al día durante 5-7 días seguidos de una dosis de 3712,5 µg una vez al día durante 5-7 días. De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, a la salida del inhalador es a la salida del inhalador Respimat®.

En otro aspecto de la presente invención (ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclosonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias) dicha ciclosonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición comprende ciclosonida o dicha sal

farmacéuticamente aceptable se administra con 20 o menos accionamientos por dosis, preferentemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 accionamientos, mucho más preferentemente se administra usando 8 o menos accionamientos por dosis. En un aspecto específico de la presente invención, la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se prepara para la administración a una concentración de solución de inhalación de 0,7-3,1 g de ciclesonida/100 ml o 1,0-3,1 g de ciclesonida/100 ml. Preferentemente, se prepara para la administración con 20 o menos accionamientos por dosis, preferentemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 accionamientos por dosis, mucho más preferentemente la composición se prepara para la administración usando 8 o menos accionamientos por dosis.

En un aspecto específico de la presente invención (ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias) dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en 1 a 3 dosis por día, preferentemente se administran 1 o 2 dosis por día/una vez al día. En otro aspecto específico de la presente invención, dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra una vez al día. En un aspecto específico adicional de la presente invención, dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra en 1 a 4 dosis por semana (por ejemplo, cada 2,0 días, es decir, 3,5 dosis por semana).

En el presente documento se desvela adicionalmente la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se fabrica/prepara con/para la administración de una concentración de 0,7-3,1 g de ciclesonida/100 ml o 1,0-3,1 g de ciclesonida/100 ml. Preferentemente, se prepara para la administración en 1 a 3 dosis por día, preferentemente 1 o 2 dosis por día. Preferentemente se prepara para la administración de 1 a 2 dosis una vez al día. En un aspecto específico adicional de la presente invención, la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se prepara para la administración en 1 a 3 dosis por semana.

En otro aspecto más de la presente invención (ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias), dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra durante un período de tiempo prolongado de al menos 1 semana, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más. En un aspecto preferido de la presente invención, dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra en 1-2 dosis diariamente durante un período de tiempo prolongado. En un aspecto específico, dicho período de tiempo es de al menos 1 semana, que puede prolongarse a al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más. Preferentemente, dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra en 1 o 2 dosis diarias durante un período prolongado, por lo que dicho período es preferentemente de al menos 1 semana, que puede prolongarse a al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más.

En el presente documento se desvela adicionalmente la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se prepara para la administración a una concentración de solución de inhalación de 0,7-3,1 g de ciclesonida/100 ml o 1,0-3,1 g de ciclesonida/100 ml. Preferentemente, la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración durante un período de tiempo prolongado de al menos 1 semana, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más. En un aspecto preferido, la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración en 1 o 2 dosis diariamente durante un período de tiempo prolongado de al menos 1 semana, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más, mucho más preferentemente la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración en 1 dosis diaria durante un período prolongado de al menos 1 semana, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más.

Breve descripción de los dibujos

#### FIGURA 1: ESTUDIO DE BUDESONIDA

Variaciones temporales en la presión transpulmonar ( $\Delta PP$ ) asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de budesonida aplicadas con el inhalador RespiMat® (450  $\mu g$  (boquilla A):

barras de color blanco, 900 µg (boquilla A): rayadas, 1800 µg (boquilla A): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8), donde ETM es "Error típico de la media".

FIGURA 2: ESTUDIO DE BUDESONIDA

5 Variaciones temporales en la puntuación de esfuerzo respiratorio asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de budesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (450 µg (boquilla A): barras de color blanco, 900 µg (boquilla A): rayadas, 1800 µg (boquilla A): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 3: ESTUDIO DE BUDESONIDA

10 Variaciones temporales en el cortisol sérico asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de budesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (450 µg (boquilla A): barras de color blanco, 900 µg (boquilla A): 1800 µg rayadas (boquilla A): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 4: 1º ESTUDIO DE CICLESONIDA

15 Variaciones temporales en la presión transpulmonar ( $\Delta PP$ ) asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (450 µg (boquilla A): barras de color blanco, 900 µg (boquilla A): rayadas, 1800 µg (boquilla A): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 5: 1º ESTUDIO DE CICLESONIDA

20 Variaciones temporales en el cortisol sérico asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (450 µg (boquilla A): barras de color blanco, 900 µg (boquilla A): rayadas, 1800 µg (boquilla A): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 6: 2º ESTUDIO DE CICLESONIDA

25 A) Variaciones temporales en la presión transpulmonar ( $\Delta PP$ ) asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (1687,5 µg (boquilla B): barras de color blanco, 2700 µg (boquilla A): rayadas, 2700 µg (boquilla B): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

30 B) Variaciones temporales en la resistencia pulmonar ( $R_p$ ) asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (1687,5 µg (boquilla B): barras de color blanco, 2700 µg (boquilla A): rayadas, 2700 µg (boquilla B): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 7: 2º ESTUDIO DE CICLESONIDA

35 Variaciones temporales en la puntuación clínica ponderada asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (1687,5 µg (boquilla B): barras de color blanco, 2700 µg (boquilla A): rayadas, 2700 µg (boquilla B): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 8: 2º ESTUDIO DE CICLESONIDA

40 Variaciones temporales en el cortisol sérico asociadas a la administración de dexametasona (barras de color negro) y tres dosis diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (1687,5 µg (boquilla B): barras de color blanco, 2700 µg (boquilla A): rayadas, 2700 µg (boquilla B): cruzadas) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 8)

FIGURA 9: 3º ESTUDIO DE CICLESONIDA

45 A) Variaciones temporales en la presión transpulmonar ( $\Delta PP$ ) asociadas a la administración de placebo (barras de color blanco) y tres pautas posológicas diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (2700 µg, dos veces al día: barras de color gris claro, 3712,5 µg por la mañana (am): barras de color gris oscuro, 3712,5 µg por la noche (pm): barras de color negro) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 7)

50 B) Variaciones temporales en la resistencia pulmonar ( $R_p$ ) asociadas a la administración de placebo (barras de color blanco) y tres pautas posológicas diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (2700 µg, dos veces al día: barras de color gris claro, 3712,5 µg por la mañana (am): barras de color gris oscuro, 3712,5 µg por la noche (pm): barras de color negro) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 7)

FIGURA 10: 3º ESTUDIO DE CICLESONIDA

60 Variaciones temporales en la puntuación clínica ponderada asociada a la administración de placebo (barras de color blanco) y tres pautas posológicas diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (2700 µg, dos veces al día: barras de color gris claro, 3712,5 µg por la mañana (am): barras de color gris oscuro, 3712,5 µg por la noche (pm): barras de color negro) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 7)

FIGURA 11: 3º ESTUDIO DE CICLESONIDA

65 Variaciones temporales en el cortisol sérico asociadas a la administración de placebo (barras de color blanco) y tres pautas posológicas diferentes de ciclesonida aplicadas con el inhalador Respimat® (2700 µg, dos veces al

día: barras de color gris claro, 3712,5 µg por la mañana (am): barras de color gris oscuro, 3712,5 µg por la noche (pm): barras de color negro) entre los días 0 y 14 (media ± ETM) (n = 7)

FIGURA 12: 4º ESTUDIO DE CICLESONIDA

5 Dependencia de la frecuencia de la resistencia respiratoria media (Rsr) asociada a la administración de 2700 µg de ciclesonida dos veces al día aplicada con el inhalador RespiMat® entre los días 0 y 14 (media ± DT) (n = 1)

FIGURA 13: 4º ESTUDIO DE CICLESONIDA

Dependencia de la frecuencia de la reactividad respiratoria media (Xsr) asociada a la administración de 2700 µg de ciclesonida dos veces al día aplicada con el inhalador RespiMat® entre los días 0 y 14 (media ± DT) (n = 1)

FIGURA 14: 4º ESTUDIO DE CICLESONIDA

10 Dependencia de la frecuencia de la resistencia respiratoria media inspiratoria y espiratoria (Rsr) asociada a la administración de 2700 µg de ciclesonida dos veces al día aplicada con el Inhalador RespiMat® entre los días 0 y 14 (media ± DT) (n = 1)

FIGURA 15: 4º ESTUDIO DE CICLESONIDA

15 Dependencia de la frecuencia de la reactividad respiratoria media inspiratoria y espiratoria (Xsr) asociada a la administración de 2700 µg de ciclesonida dos veces al día aplicada con el inhalador RespiMat® entre los días 0 y 14 (media ± DT) (n = 1)

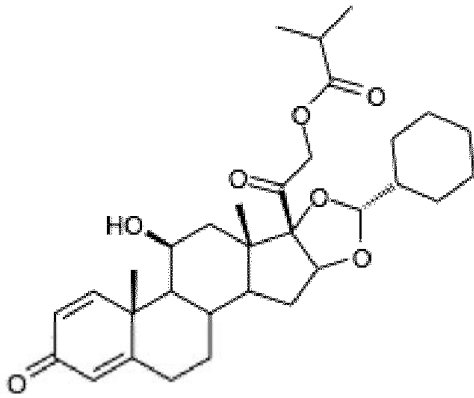
#### Descripción detallada de la invención

20 Tanto la budesonida como la ciclesonida se investigan y se comparan con la dexametasona en el mismo modelo de exposición a heno mohoso. Ambos fármacos se administran mediante el inhalador RespiMat® con un adaptador para su uso con caballos ("dispositivo inhalador equino") a diferentes niveles de dosis (véanse los ejemplos 1 a 3). Ambas moléculas muestran una eficacia comparable a la dexametasona medida en variables de la función pulmonar (presión transpulmonar, resistencia pulmonar y elastancia pulmonar) y puntuación clínica (puntuación de esfuerzo respiratorio y puntuación clínica ponderada) (véanse los ejemplos 1 y 3). Sin embargo, los niveles sanguíneos de cortisol son diferentes entre la budesonida y la ciclesonida (véanse los ejemplos 1-3). El nivel de cortisol es comparable entre la dosis más alta de budesonida y dexametasona después de 14 días de tratamiento, mostrando una reducción significativa en comparación con el valor basal de cortisol (véase el ejemplo 1). Por el contrario, el nivel de cortisol no cambia significativamente después de la administración de la dosis más alta de ciclesonida, mientras que se reduce significativamente después de la administración de dexametasona en comparación con los valores anteriores al tratamiento (véase el ejemplo 3). Además, también se investiga el hemograma completo después de 14 días de tratamiento con dexametasona y ciclesonida. Se observan neutrofilia y linfopenia después de la administración de dexametasona en ambos estudios (ejemplos 2 y 3). Por el contrario, no se observan neutrofilia y linfopenia después de la administración de las diferentes dosis de ciclesonida.

35 Antes de describir los diversos aspectos de la presente invención, debe tenerse en cuenta que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una preparación" incluye una pluralidad de dichas preparaciones. La referencia a "vehículo" es una referencia a uno o más vehículos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia y así sucesivamente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Todos los intervalos y valores proporcionados pueden variar entre el 1 y el 5 %, a menos que el experto en la materia indique lo contrario o sepa lo contrario, por tanto, el término "aproximadamente" se omitió de la descripción. Aunque puede usarse cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Se hace referencia a todas las publicaciones mencionadas en el presente documento con el fin de describir y desvelar las sustancias, excipientes, vehículos y metodologías que se informan en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. Nada en el presente documento ha de interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser anterior a dicha divulgación en virtud de la invención anterior. Los términos no definidos específicamente en el presente documento deben tener los significados que les daría un experto en la materia a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.

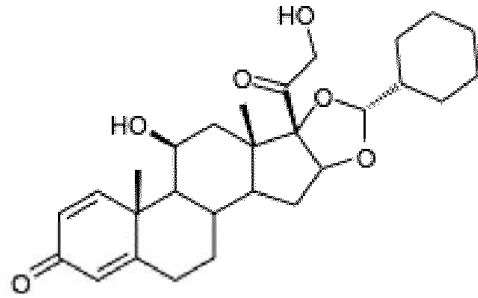
55 El término "ciclesonida" ((11β,16α)-16,17-[[[(R)-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxo-propoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>, M<sub>r</sub> = 540,7 g/mol) es bien conocido en la técnica y significa/describe un glucocorticoide utilizado para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica en seres humanos. Se comercializa para su aplicación en seres humanos con la marca Alvesco™ para el asma y Omnaris™/Omniair™ para la fiebre del heno en los Estados Unidos y Canadá. La ciclesonida es un profármaco. Se transforma en el metabolito activo C21-C21-desisobutirilciclesonida (= desciclesonida) a través de la hidrólisis por esterases intracelulares en el pulmón. La ciclesonida es un glucocorticoide no halogenado, que existe predominantemente en su forma de enantiómero R.





Ciclesonida

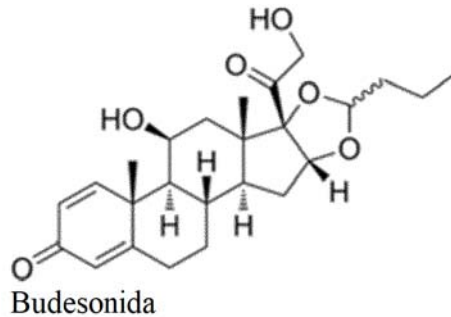
Fórmula I



Desciclesonida

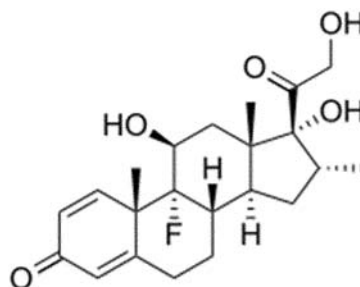
Fórmula II

- 5 El término "budesonida" es bien conocido en la técnica y significa/describe un esteroide glucocorticoide para el tratamiento del asma y la rinitis no infecciosa (incluyendo la fiebre del heno y otras alergias) y para el tratamiento y la prevención de la poliposis nasal en seres humanos. Además, se usa para la enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal) en seres humanos.



Budesonida

- 10 El término "dexametasona" es bien conocido en la técnica y significa/describe un miembro sintético potente de la clase de glucocorticoides de fármacos esteroideos. Actúa como un antiinflamatorio e inmunosupresor. Cuando se toma por vía oral, es 27 veces más potente que la hormona cortisol de origen natural y 7 veces más potente que la prednisona.



Dexametasona

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos después de procesos metabólicos dentro del cuerpo que lo convierten en una forma utilizable o activa, o (ii) una sustancia que da lugar a un metabolito farmacológicamente activo, aunque no activo en sí mismo (es decir, un precursor inactivo).
- 20 Los términos "profármaco" o "derivado profármaco" significan un derivado, vehículo o precursor unido covalentemente del compuesto parental o sustancia farmacéutica activa que experimenta al menos cierta

biotransformación antes de presentar su efecto o efectos farmacológicos. Dichos profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente o convertibles de otra manera y se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto parental, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o mediante activación a través de oxidación como en el caso de los grupos tioéter. Los profármacos más comunes incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad por los órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumento de la hidrosolubilidad) y/o disminuir los efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad). En general, los profármacos en sí tienen una actividad biológica débil o nula y son estables en condiciones normales. Los profármacos por lo general pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos parentales usando métodos conocidos en la técnica.

El término "equino" significa que es de, o que pertenece a, la familia Equidae, que incluye los caballos, asnos y cebras, preferentemente caballos. Además, el término "equino" abarca también híbridos de miembros de la familia Equidae (por ejemplo, mulas, burdéganos, etc.).

El término "paciente" o "sujeto" abarca mamíferos tales como primates, incluyendo seres humanos. El término "paciente" o "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere específicamente a caballos, especialmente a caballos que padecen una enfermedad de las vías respiratorias (en particular, una enfermedad pulmonar), preferentemente una obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR, por sus siglas en inglés), también denominada enfisema crónico o EPOC equina y/o enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV) también denominada obstrucción recurrente de las vías respiratorias asociada al pasto de verano (ORVRAPV) y/o enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR), mucho más preferentemente ORVR.

La expresión "enfermedad de las vías respiratorias" en caballos significa lo siguiente: obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR), también denominada enfisema crónico o EPOC equina, enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV), enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR), hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HIPE), enfermedades infecciosas, enfermedad pulmonar intersticial crónica y trastornos funcionales del aparato respiratorio superior.

La expresión "enfermedad pulmonar" significa: obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR), también denominada enfisema crónico o EPOC equina, enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV), enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR), hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HIPE), enfermedades infecciosas, enfermedad pulmonar intersticial crónica.

La expresión "obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR)" en caballos significa lo siguiente: un síndrome crónico de caballos maduros con obstrucción reversible de las vías respiratorias en la caballeriza que muestra períodos de respiración fatigosa en reposo durante la exacerbación.

La expresión "enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV)" en caballos significa lo siguiente: un síndrome crónico, que comparte muchas similitudes clínicas y patológicas con la ORVR en reposo en el pasto, lo que sugiere una patogenia similar, sin embargo, es causada por diferentes antígenos.

La expresión "enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR)" en caballos significa lo siguiente: un síndrome crónico de caballos que muestran un rendimiento deficiente o tos o exceso de mucosidad traqueal sin mostrar períodos de respiración fatigosa en reposo.

La expresión "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad suficiente para conseguir una reducción de la enfermedad de las vías respiratorias en un caballo cuando se administra ciclesonida en una dosificación como se describe en el presente documento. El progreso de la terapia (la mejoría de la enfermedad de las vías respiratorias, en particular la enfermedad pulmonar, preferentemente la obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR) y/o la enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV) y/o la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR), mucho más preferentemente la ORVR como se describe en el presente documento) pueden controlarse mediante el diagnóstico convencional de las vías respiratorias/pulmonar, por ejemplo, mediante examen clínico, citología del fluido de las vías respiratorias, endoscopia, medición de la función pulmonar o análisis de gases en sangre.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable del mismo" significa, pero no se limita a, sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de un fármaco. Los derivados como se usan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cualesquier formas de hidrato, solvatos, isómeros, enantiómeros, racematos, conglomerados racémicos y similares del compuesto de elección. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas en la técnica y pueden formarse con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico.

Dosificación

La pauta posológica para el tratamiento de un caballo usando ciclesonida o una composición que comprende ciclesonida (como compuesto activo) de acuerdo con la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno.

En el contexto de la presente invención, el término "dosis" significa la dosis entregada "a la salida del inhalador". El inhalador comprende, por ejemplo, un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) o un inhalador de gotitas acuosas/etanólicas. Una forma específica de un inhalador de gotitas acuosas/etanólicas es, por ejemplo, el inhalador Respimat® u otro dispositivo de inhalación que use la tecnología Respimat®. La concentración de ciclesonida contenida en la solución en el dispositivo de inhalación varía preferentemente del 0,7 al 3,1 % m/V.

La dosis sistémica se determina midiendo los niveles sanguíneos del profármaco (ciclesonida) y el metabolito activado (desisobutil-ciclesonida) en el caso de que la exposición sistémica sea relevante en el caballo. Una dosis sistémica alta da como resultado efectos secundarios mayores, por ejemplo, la reducción de los niveles séricos de cortisol.

Además, puede usarse ciclesonida marcada con radioisótopos (por ejemplo, <sup>99m</sup>Tc) para examinar la distribución de ciclesonida y sus metabolitos en el cuerpo, especialmente en el tracto de las vías respiratorias superior e inferior. Basándose en los datos científicos disponibles actualmente, la dosis de ciclesonida, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre 200 y 5000 µg/caballo (a la salida del inhalador), preferentemente de 400 a 4000 µg/caballo (a la salida del inhalador), incluso más preferentemente entre 1000 y 3500 µg/caballo (a la salida del inhalador), mucho más preferentemente entre 1500 y 3100 µg/caballo (a la salida del inhalador). Esas dosis deberían administrarse una, dos o tres veces al día, preferentemente una o dos veces al día. En una realización específica de la presente invención, esas dosis deberían administrarse una vez al día. En otra realización específica de la presente invención, esas dosis deberían administrarse como una combinación de dos veces al día hasta 14 días seguido de una vez al día hasta 14 días, preferentemente como una combinación de dos veces al día hasta 7 días seguido de una vez al día hasta 7 días.

En otra realización específica de la presente invención, la dosificación (tal como las dosis esbozadas anteriormente) puede dividirse o reducirse de cualquier manera entre una dosis una vez en dos días hasta una dosis una vez en una semana. El tratamiento es aconsejable en casos clínicamente aparentes, tanto en escenarios agudos como crónicos.

Administración

Son formas adecuadas para la "administración", por ejemplo, la administración por inhalación, parenteral u oral.

En la administración específica a través del inhalador Respimat®, el contenido de la ciclesonida farmacéuticamente eficaz debería estar en el intervalo del 0,1 al 5 % m/V, preferentemente del 0,7 al 3,1 % m/V o del 1,0 al 3,1 % m/V de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el intervalo de dosis que se especifica a continuación en el presente documento.

Cuando se administra por inhalación, la ciclesonida puede proporcionarse como una solución etanólica o como una solución que contiene una mezcla de agua y etanol. Preferentemente, por tanto, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan porque comprenden ciclesonida de acuerdo con los aspectos preferidos anteriores.

Se prefiere en particular que la ciclesonida se administre a través de inhalación/a la salida del inhalador, preferentemente se administra una o dos veces al día. Pueden obtenerse formulaciones adecuadas, por ejemplo, mezclando ciclesonida con excipientes conocidos, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol) o refrigerantes tales como hidrofluoroalcanos (HFA), específicamente HFA 227 y HFA. 134a. Para una formulación líquida, pueden añadirse excipientes adicionales, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido cítrico para ajustar la concentración de [H<sup>+</sup>].

Se prefiere especialmente que la ciclesonida se administre mediante/a través de un inhalador de gotitas acuosas/etanólicas, por ejemplo, el inhalador Respimat® u otro dispositivo de inhalación que use la tecnología de generación de aerosol Respimat®. Preferentemente, la ciclesonida se administra una o dos veces al día. Para este fin, la ciclesonida debe estar disponible en una solución líquida que sea adecuada para el inhalador.

Mucho más preferentemente, el disolvente en la formulación líquida (solución de inhalación) comprende una mezcla de ≥ 85 % V/V de etanol y ≤ 15 % V/V de agua, tal como el 90 % V/V de etanol y el 10 % V/V de agua.

En una realización específica, la formulación de ciclesonida es como se indica a continuación:

Tabla 1:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7-3,1 g/100 ml
Ácido clorhídrico	hasta $[H^+] = 10^{-3,5}$ a $10^{-5}$ mol/l
90 % V/V etanol/agua	hasta 100 ml

5 donde la concentración de iones de hidrógeno  $[H^+]$  puede medirse, por ejemplo, mediante titulación potenciométrica.

En el presente documento se desvela adicionalmente la aplicación de la formulación líquida (solución de inhalación) usando el inhalador Respimat®. Este inhalador se desvela, por ejemplo, en el documento WO 97/12687. Este inhalador puede usarse ventajosamente para producir los aerosoles inhalables de acuerdo con la invención. La dosis de principio activo entregada a la salida del inhalador Respimat® puede calcularse a partir de:

- la concentración de principio activo en la formulación líquida  $[\mu\text{g}/\mu\text{l}]$ ,
- el "volumen entregado", que se define como el volumen de líquido expulsado del inhalador Respimat® por accionamiento  $[\mu\text{l}]$ . Se ha descubierto que el volumen entregado a la salida del inhalador Respimat® es de aproximadamente 11  $\mu\text{l}$  por accionamiento,

de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis } [\mu\text{g}] = \text{Concentración } [\mu\text{g}/\mu\text{l}] \cdot \text{Volumen } [\mu\text{l}]$$

En un aspecto adicional de la presente invención la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, se administra a través de un dispositivo inhalador (equino). El dispositivo inhalador (equino) comprende/consiste preferentemente en el inhalador Respimat®, que puede modificarse, y otras piezas para adaptar el inhalador al uso equino. En un aspecto preferido, la composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, es una formulación parcialmente etanólica y se administra a través de un dispositivo inhalador (equino). La dosis emitida a través del dispositivo inhalador (equino) es ligeramente inferior a la dosis a la salida del inhalador Respimat®.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; pero los mismos no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención que se desvela en el presente documento.

#### EJEMPLO 1

La budesonida se investiga en un estudio cruzado y enmascarado de exposición a heno mohoso. Se examinan 8 caballos con ORVR en el estudio, que se divide en fase de aclimatación y de tratamiento. El placebo para la budesonida se administra varias veces por inhalación a través del dispositivo inhalador equino a todos los caballos en el período de aclimatación. Se administran budesonida y dexametasona a los caballos en un diseño cruzado en la fase de tratamiento. Los caballos se estimulan mediante la exposición a heno mohoso durante los períodos de aclimatación y tratamiento. Se administra budesonida con las dosis de 450  $\mu\text{g}$  (2 accionamientos)/900  $\mu\text{g}$  (4 accionamientos)/1800  $\mu\text{g}$  (8 accionamientos)/caballo (a la salida del inhalador Respimat®) dos veces al día durante 14 días por inhalación a través del dispositivo inhalador equino. Se usan en el estudio una boquilla A y un Respimat® no disponible en el mercado. La boquilla A es la boquilla utilizada con el Respimat® disponible en el mercado. Se administra dexametasona con una dosis de 0,066 mg/kg por vía oral, una vez al día durante 14 días. Se examinan durante el estudio las variables de la función pulmonar (cambio en la presión transpulmonar, resistencia pulmonar y elastancia pulmonar), la puntuación clínica y los parámetros sanguíneos. Los datos se analizan estadísticamente usando ANOVA de medidas repetidas dobles.

Todas las variables de la función pulmonar se reducen significativamente en los grupos de dosis más altas de budesonida (1800  $\mu\text{g}$ /caballo a la salida del inhalador Respimat®) y dexametasona después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento ( $p \leq 0,0001$ ) (véase la figura 1). No existen diferencias significativas en las variables de la función pulmonar entre los grupos de dosis más alta de budesonida (1800  $\mu\text{g}$ /caballo a la salida del inhalador Respimat®) y de dexametasona después de 7 o 14 días de tratamiento. La puntuación clínica se reduce significativamente después de 7 y 14 días de tratamiento en los tres grupos de tratamiento con budesonida y dexametasona en comparación con los valores anteriores al tratamiento ( $p = 0,002$  a  $p < 0,0001$ ) (véase la figura 2). No existe una diferencia significativa en la puntuación clínica entre el grupo de dosis más alta y media de budesonida (900 y 1800  $\mu\text{g}$ /caballo a la salida del inhalador Respimat®) y el grupo de la dexametasona después de 7 y 14 días de tratamiento. Los niveles de cortisol en suero se reducen significativamente

en los grupos de dosis más alta y media de budesonida (900 y 1800 µg/caballo a la salida del inhalador Respimat®) y de dexametasona después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento ( $p < 0,0001$ ) (véase la figura 3). No existe una diferencia significativa en los niveles sanguíneos de cortisol entre el grupo de dosis alta y media de budesonida (900 y 1800 µg/caballo sin Respimat®) y el grupo de la dexametasona después de 14 días de tratamiento.

#### EJEMPLO 2 (1º ESTUDIO DE CICLESONIDA)

La ciclesonida se investiga en un estudio cruzado y enmascarado de exposición a heno mohoso. Se examinan 8 caballos con ORVR en el estudio, que se divide en fase de aclimatación y de tratamiento. El placebo para la ciclesonida se administra dos veces al día por inhalación a través de un dispositivo inhalador equino a todos los caballos durante 1 semana en el período de aclimatación. Se administran ciclesonida y dexametasona a los caballos en un diseño cruzado en la fase de tratamiento. Los caballos se estimulan mediante la exposición a heno mohoso durante los períodos de aclimatación y tratamiento. Se administra ciclesonida con las dosis de 450 µg (2 accionamientos)/900 µg (4 accionamientos)/1800 µg (8 accionamientos)/caballo (a la salida del inhalador Respimat®) dos veces al día durante 14 días por inhalación a través del dispositivo inhalador equino. Se usan en el estudio una boquilla A y un Respimat® disponible en el mercado. Se administra dexametasona con una dosis de 0,066 mg/kg por vía oral, una vez al día durante 14 días. Se examinan durante el estudio las variables de la función pulmonar (cambio en la presión transpulmonar ( $\Delta$ PP), resistencia pulmonar (RP) y elastancia pulmonar (EP)), la puntuación de esfuerzo respiratorio y los parámetros sanguíneos. Los datos se analizan estadísticamente usando ANOVA de medidas repetidas dobles.

Todas las variables de la función pulmonar se reducen significativamente en el grupo de la dexametasona después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento ( $p < 0,0001$ ) (véase la figura 4). Solo el grupo de la dosis más alta de ciclesonida (1800 µg/caballo a la salida del inhalador Respimat®) muestra una reducción estadísticamente significativa de  $\Delta$ PP y EP después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento ( $p = 0,0005$  y  $p = 0,0004$ ). No hay diferencia significativa en  $\Delta$ PP y EP entre los grupos de dosis más alta de ciclesonida (1800 µg/caballo a la salida del inhalador Respimat®) y dexametasona después de 14 días de tratamiento. La puntuación de esfuerzo respiratorio no muestra cambios significativos en ninguno de los grupos de tratamiento en ninguno de los puntos temporales medidos.

Los niveles séricos de cortisol se reducen significativamente en el grupo de la dexametasona en comparación con los valores de pretratamiento en los días 3, 5, 7, 10, 14 y 17 después del inicio del tratamiento ( $p < 0,0001$ ) (véase la figura 5). No hay ninguna reducción significativa en los niveles séricos de cortisol en ninguno de los grupos de tratamiento con ciclesonida en ningún punto temporal medido. Los niveles séricos de cortisol en el grupo de la dexametasona se reducen significativamente en comparación con cualquiera de los grupos de tratamiento con ciclesonida en los días 3, 5, 7, 10, 14 y 17 después del inicio del tratamiento ( $p < 0,0001$ ). El recuento de neutrófilos segmentados aumenta y el recuento de linfocitos disminuye después de la administración de dexametasona (véase el ejemplo 4, Tabla 2). No existen ningún cambio en los recuentos de linfocitos y ningún aumento o un aumento menor en los recuentos de neutrófilos segmentados después de la administración de ciclesonida.

#### EJEMPLO 3 (2º ESTUDIO DE CICLESONIDA)

La ciclesonida se investiga en un estudio cruzado y enmascarado de exposición a heno mohoso. Se examinan 8 caballos con ORVR en el estudio, que se divide en fase de aclimatación y de tratamiento. El placebo para la ciclesonida se administra dos veces al día por inhalación a través de un dispositivo inhalador equino a todos los caballos durante 1 semana en el período de aclimatación. Se administran ciclesonida y dexametasona a los caballos en un diseño cruzado en la fase de tratamiento. Los caballos se estimulan mediante la exposición a heno mohoso durante los períodos de aclimatación y de tratamiento. Se administra ciclesonida con las dosis de 1687,5 µg (5 accionamientos, boquilla B)/2700 µg (8 accionamientos, boquilla A)/2700 µg (8 accionamientos, boquilla B)/caballo (a la salida del inhalador Respimat®) dos veces al día durante 14 días por inhalación a través del dispositivo inhalador equino. En el estudio se usa el Respimat® disponible en el mercado. La boquilla A es la boquilla utilizada con el inhalador Respimat® disponible en el mercado. La boquilla B es una boquilla diferente que da como resultado un tiempo de pulverización reducido. Se administra dexametasona con una dosis de 0,066 µg/kg por vía oral, una vez al día durante 14 días. Se examinan durante el estudio variables de la función pulmonar (cambio en la presión transpulmonar ( $\Delta$ PP), resistencia pulmonar (RP) y elastancia pulmonar (EP)), la puntuación clínica ponderada y los parámetros sanguíneos. Los datos se analizan estadísticamente usando ANOVA de medidas repetidas dobles.

Todas las variables de la función pulmonar se reducen significativamente en todos los grupos de ciclesonida y dexametasona después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento ( $p = 0,0009$  a  $p < 0,0001$ ) (véanse las figuras 6A y 6B). No hay ninguna diferencia significativa en las variables de la función pulmonar entre todos los grupos de ciclesonida y de dexametasona después de 7 o 14 días de tratamiento. La puntuación clínica ponderada se reduce significativamente después de 14 días de tratamiento en los tres grupos de tratamiento con ciclesonida y dexametasona en comparación con los valores de pretratamiento ( $p = 0,0001$  a  $p < 0,0001$ ) (véase la figura 7). No hay ninguna diferencia significativa en la puntuación clínica ponderada entre los grupos de tratamiento con ciclesonida y el grupo de la dexametasona después de 14 días de tratamiento. Los

niveles séricos de cortisol se reducen significativamente en el grupo de la dexametasona en los días 3, 5, 7, 10, 14 y 17 después del inicio del tratamiento ( $p < 0,0001$ ) (véase la figura 8). No hay ninguna reducción significativa en los niveles séricos de cortisol en ninguno de los grupos de tratamiento con ciclesonida en ningún punto temporal medido. Los niveles séricos de cortisol en el grupo de la dexametasona se reducen significativamente en comparación con cualquiera de los grupos de tratamiento con ciclesonida en los días 3, 5, 7, 10, 14 y 17 después del inicio del tratamiento ( $p < 0,0001$ ). El recuento de neutrófilos segmentados aumenta y el recuento de linfocitos disminuye después de la administración de dexametasona (véase el ejemplo 4, Tabla 2). No existe ningún cambio en los recuentos de linfocitos y ningún aumento o un aumento menor en los recuentos de neutrófilos segmentados después de la administración de ciclesonida.

**EJEMPLO 4**

Los recuentos de neutrófilos segmentados y los recuentos de linfocitos se determinan en los estudios anteriores: tratamiento con ciclesonida frente a tratamiento con dexametasona. Para la configuración experimental y la descripción de la realización de los estudios, véanse los ejemplos 2 y 3.

Tabla 2: Concentración de neutrófilos segmentados y linfocitos en el día (D): D0, D14 y D21 en los grupos de tratamiento con dexametasona y diferentes dosis de ciclesonida (n = 8) (media +/- ETM)

	Neutrófilos segmentados (x 10 <sup>9</sup> /l)			Linfocitos (x 10 <sup>9</sup> /l)		
	D0	D14	D21	D0	D14	D21
Dexametasona (1º estudio de ciclesonida)	1,77 (1,34)	6,16 (1,28)	4,27 (1,23)	2,10 (0,70)	1,71 (0,52)	1,76 (0,43)
Dexametasona (2º estudio de ciclesonida)	4,82 (1,51)	6,23 (1,45)	4,82 (1,04)	2,14 (0,62)	1,73 (0,62)	1,73 (0,34)
450 µg de ciclesonida	4,66 (1,32)	4,98 (1,75)	5,48 (1,51)	1,96 (0,36)	1,97 (0,36)	2,17 (0,50)
900 µg de ciclesonida	5,24 (1,10)	4,43 (1,06)	4,91 (2,48)	1,85 (0,28)	2,03 (0,49)	1,94 (0,34)
1800 µg de ciclesonida	4,60 (1,33)	5,41 (1,68)	4,93 (1,10)	1,95 (0,48)	1,96 (0,64)	2,06 (0,57)
1687,5 µg de ciclesonida	4,51 (1,61)	5,22 (2,54)	4,55 (1,80)	1,93 (0,48)	1,94 (0,33)	2,04 (0,41)
2700 µg de ciclesonida A	4,91 (1,45)	4,85 (1,10)	4,41 (1,75)	2,04 (0,57)	2,14 (0,41)	2,01 (0,43)
2700 µg de ciclesonida B (segundo estudio de ciclesonida)	4,23 (1,17)	4,75 (2,02)	4,84 (1,55)	1,80 (0,45)	1,74 (0,36)	2,01 (0,57)

Se observan neutrofilia y linfopenia después del tratamiento del estado de la técnica con dexametasona (véase la Tabla 2). Por el contrario, no se observa ninguna alteración en el sistema inmunitario de caballos medida mediante neutrofilia y linfopenia después del tratamiento durante dos semanas con diferentes niveles de dosis de ciclesonida (véase la Tabla 2).

**EJEMPLO 5**

La concentración de ciclesonida y C21-C21-desisobutirilciclesonida se determina en muestras de plasma en el 2º estudio de ciclesonida mencionado anteriormente: tratamiento con ciclesonida frente a tratamiento con dexametasona. Para la configuración experimental y la descripción de la realización del estudio, véase el ejemplo 3. El nivel plasmático de ciclesonida y C21-C21-desisobutirilciclesonida se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem. Las muestras de plasma se recogen antes y 10, 30 min, 1, 2 y 4 h después de la administración de ciclesonida en el día 1 y 11 de la fase de tratamiento con ciclesonida.

Tabla 3: Concentración de ciclesonida y C21-C21-desisobutirilciclesonida en plasma equino después de la administración de ciclesonida (n = 8) (media)

Dosis de ciclesonida (µg)/Boquilla	Concentración de ciclesonida en el día 1 (nmol/l)					
	0 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h
1687,5 B	<0,500	0,87	<0,500	<0,500	<0,500	<0,500
2700 A	<0,500	1,19	0,51	<0,500	<0,500	<0,500
2700 B	<0,500	1,16	0,72	<0,500	<0,500	<0,500
1687,5 B	<0,500	0,97	<0,500	<0,500	<0,500	<0,500
2700 A	<0,500	1,02	0,63	<0,500	<0,500	<0,500
2700 B	<0,500	1,38	0,63	<0,500	<0,500	<0,500

Dosis de ciclesonida (µg)/Boquilla	Concentración de C21-C21-desisobutirilciclesonida en el día 1 (nmol/l)					
	0 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h
1687,5 B	<0,250	0	0,38	0,34	0,38	<0,250
2700 A	<0,250	0,35	0,45	0,47	0,3	<0,250
2700 B	<0,250	0,28	0,59	0,48	0,34	<0,250

Dosis de ciclesonida (µg)/Boquilla	Concentración de C21-C21-desisobutirilciclesonida en el día 11 (nmol/l)					
	0 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h
1687,5 B	<0,250	0,3	0,37	0,39	0,3	<0,250
2700 A	<0,250	0,4	0,57	0,44	0,34	<0,250
2700 B	<0,250	0,36	0,51	0,43	0,35	<0,250

La concentración de ciclesonida está por debajo del límite inferior de cuantificación (0,5 nmol/l) en las muestras de plasma tomadas 1 h después de la administración del fármaco. La concentración de C21-C21-desisobutirilciclesonida está por debajo del límite inferior de cuantificación (0,25 nmol/l) en las muestras de plasma tomadas a las 4 h después de la administración de ciclesonida.

#### EJEMPLO 6 (3º ESTUDIO DE CICLESONIDA)

La ciclesonida se investiga en un estudio cruzado y enmascarado de exposición a heno mohoso que examina 7 caballos con ORVR. La ciclesonida y el placebo para la ciclesonida se administran a los caballos en un diseño cruzado. Los caballos se estimulan mediante la exposición al heno mohoso en todo el estudio. Se administra ciclesonida con dosis de 2700 µg, dos veces al día (8 accionamientos dos veces al día)/3712,5 µg, una vez al día por la mañana (11 accionamientos una vez al día por la mañana)/3712,5 µg, una vez al día por la noche (11 accionamiento, una vez al día por la noche)/caballo (a la salida del inhalador Respimat®) durante 14 días por inhalación a través del dispositivo inhalador equino. El placebo para ciclesonida se administra con una dosis de 0,0 µg de ciclesonida/caballo (exRespimat®) dos veces al día durante 14 días por inhalación a través del dispositivo inhalador equino. Se usa el Respimat® disponible en el mercado con la boquilla B en el estudio (consúltese el ejemplo 3 para obtener una descripción de la boquilla B). Las variables de la función pulmonar (cambio en la presión transpulmonar (ΔPP), resistencia pulmonar (RL) y elastancia pulmonar (EL)), la puntuación clínica ponderada y los parámetros sanguíneos se examinan durante el estudio. Los datos se analizan estadísticamente utilizando ANOVA de medidas repetidas dobles.

Las variables de la función pulmonar se reducen significativamente en los grupos de tratamiento con ciclesonida después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento y en comparación con el grupo de placebo. La ΔPP y la RP se reducen significativamente en el grupo de la ciclesonida de 2700 µg (dos veces al día) y la RP se reduce significativamente en el grupo de la ciclesonida de 3712,5 µg (una vez al día por la noche) después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento (2700 µg:  $p < 0,0001$  para ΔPP y RP, 3712,5 µg:  $p = 0,0001$ ) (véanse las figuras 9A y 9B). La reducción de ΔPP y RP es estadísticamente significativa en el grupo de la ciclesonida de 2700 µg después de 7 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento ( $p < 0,0001$ ). Existe una diferencia significativa en las variables de la función pulmonar entre todos los grupos de ciclesonida y placebo después de 14 días de tratamiento (ΔPP: 2700 µg y 3712,5 µg por la noche:  $p < 0,0001$ , 3712,5 µg por la mañana:  $p = 0,0005$ , RP: 2700 µg y 3712,5 µg por la tarde:  $p < 0,0001$ , 3712,5 µg por la mañana:  $p = 0,0003$ ). El cambio en la ΔPP se reduce significativamente en los grupos de ciclesonida de 2700 µg dos veces al día ( $p < 0,0001$ ) y en los grupos de ciclesonida de 3712,5 µg una vez al día por la noche ( $p = 0,001$ ) después de 7 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento. La reducción de la RP es estadísticamente significativa después del tratamiento de 7 días en comparación con los valores de pretratamiento en el grupo de tratamiento con 2700 µg de ciclesonida ( $p = 0,0002$ ). No hay ninguna reducción significativa en las variables de la función pulmonar del grupo de placebo después de 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento.

La puntuación clínica ponderada se reduce significativamente en el grupo de la ciclesonida 2700 µg (dos veces al día) después de 7 y 14 días de tratamiento en comparación con los valores de pretratamiento (7 días:  $p = 0,0001$ , 14 días:  $p = 0,0003$ ) (véase la figura 10). Existe una diferencia significativa en la puntuación clínica ponderada entre los grupos de tratamiento con ciclesonida y el grupo de placebo después de 14 días de tratamiento (2700 µg y 3712,5 µg por la noche:  $p = 0,0002$ , 3712,5 µg por la mañana:  $p = 0,0006$ ). No hay ninguna reducción significativa en los niveles séricos de cortisol en ninguno de los grupos de tratamiento con ciclesonida y en el grupo de placebo en ningún punto temporal medido (véase la figura 11). No hay ningún cambio en los recuentos de linfocitos y ningún aumento o un aumento menor de los recuentos de neutrófilos segmentados después de la administración de ciclesonida y placebo (véase la tabla 4).

Tabla 4: Concentración de neutrófilos segmentados y linfocitos en el día (D): D0, D14 y D21 en los grupos de tratamiento con placebo y diferentes dosis de ciclesonida (n = 7) (media +/- ETM)

	Neutrófilos segmentados (x 10 <sup>9</sup> /l)			Linfocitos (x 10 <sup>9</sup> /l)		
	D0	D14	D21	D0	D14	D21
Placebo	4,12 (0,98)	4,27 (1,28)	3,86 (1,10)	2,33 (0,48)	2,29 (0,25)	2,50 (0,33)
2700 µg de ciclesonida (3º estudio de ciclesonida)	3,97 (0,79)	4,57 (1,40)	3,47 (0,85)	2,55 (0,58)	2,54 (0,57)	2,49 (0,55)
3712,5 µg (mañana)	4,37 (0,96)	4,45 (1,02)	3,75 (1,15)	2,21 (0,30)	2,48 (0,48)	2,66 (0,48)
3712,5 µg de ciclesonida (noche)	3,73 (1,23)	4,37 (1,21)	3,41 (0,70)	2,55 (0,37)	2,43 (0,34)	2,48 (0,35)

EJEMPLO 7 (4º ESTUDIO DE CICLESONIDA)

5 La ciclesonida se investiga en un estudio enmascarado controlado por el valor basal que examina un (1) caballo con EIVR. La ciclesonida se administra con una dosis de 2700 µg, dos veces al día (8 accionamientos dos veces al día)/caballo (a la salida del inhalador Respimat®) durante 14 días por inhalación a través del dispositivo inhalador Equino. El Respimat® disponible en el mercado con la boquilla B se usa en el estudio (por favor, véase el ejemplo 3 para una descripción de la boquilla B). Se examinan durante el estudio variables de la función pulmonar que usan el sistema de oscilometría de impulsos (resistencia respiratoria (Rsr) y reactancia (Xsr).

10 La resistencia respiratoria media de tres mediciones disminuye después de la administración de 2700 µg de ciclesonida durante 14 días a un caballo con EIVR en frecuencias de entre 0,2 y 20 Hz en comparación con los valores de pretratamiento (véase la figura 12). La reactancia respiratoria media de tres mediciones disminuye después de la administración de 2700 µg de ciclesonida durante 14 días a un caballo con EIVR en frecuencias de entre 5 y 10 Hz en comparación con valores de pretratamiento (véase la figura 13). A diferencia de los valores de pretratamiento (D0), la resistencia respiratoria media de tres mediciones en inspiración y espiración no es diferente después de la administración de 2700 µg de ciclesonida durante 14 días a frecuencias de entre 0,2 y 2 Hz (véase la figura 14). A diferencia de los valores de pretratamiento (D0), la reactancia respiratoria media de tres mediciones en inspiración y espiración no es diferente de la administración de 2700 µg de ciclesonida durante 14 días a frecuencias de entre 0,2 y 2 Hz (véase la figura 15).

Referencias

25 Kutasi O., Balogh N., Lajos Z., Nagy K., Szenci O.: *Diagnostic approaches for the assessment of equine chronic pulmonary disorders. J. Eq. Vet. Sci.* (2011) 31: 400-410

30 Coutil L.L., Hoffman A.M., Hodgson J., Buechner-Maxwell V., Viel L., Wood J.L.N. y Lavoie J.-P.: *Inflammatory airway disease of horses. J. Vet. Intern. Med.* (2007) 21: 356-361

35 Dauvillier J., Felipe M.J.B., Lunn D.P., Lavoie-Lamoureux A., Leclere M., Beauchamp G., Lavoie J.-P.: *Effect of long-term fluticasone treatment on immune function in horses with heaves. J. Vet. Intern. Med.* (2011) 25: 549-557

40 Dietzel K., Engelstätter R., Keller A.: *Ciclesonide: An on-site-activated steroid. Progress in Respiratory Research* (2001), volumen 31, páginas 91-93

FEI: "SUBSTANCE ACTIVITY BANNED SUBSTANCES". *FEI Equine Prohibited Substances List* (efectiva desde el 4 de abril de 2011), URL: [http://bah.government.bg/uploads/File/Za\\_biznesa/VMP/2011\\_Equine\\_Prohibited\\_List.pdf](http://bah.government.bg/uploads/File/Za_biznesa/VMP/2011_Equine_Prohibited_List.pdf)

45 Grahnén A., Jansson B., Brundin R. M., Ling-Andersson A., Lönnebo A., Johansson M. y Eckernäs S.-A.: *A doseresponse study comparing supression of plasma cortisol influenced by fluticasone propionate from Diskhaler and budesonide from Turbohaler. Eur. J. Clin. Pharm.* (1997) 52: 261-267

Robinson N.E., Berney C., Behan A. y Derksen F.J.: *Fluticasone propionate aerosol is more effective for prevention than treatment of recurrent airway obstruction. J. Vet. Intern. Med.* (2009) 23 (6): 1247-1253

50 Documento US20070117783A1 (2007)

Documento US2008041370A1 (2008)

55 Documento WO 97/12687 (1997)



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos.
- 10 2. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que la enfermedad de las vías respiratorias es una enfermedad pulmonar.
- 15 3. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que la enfermedad de las vías respiratorias se selecciona entre el grupo que consiste en: obstrucción recurrente de las vías respiratorias (ORVR), enfermedad pulmonar obstructiva asociada al pasto de verano (EPOAPV) y enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (EIVR).
- 20 4. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que la enfermedad de las vías respiratorias es la ORVR.
- 25 5. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma es inhalable.
- 30 6. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una formulación líquida, que comprende preferentemente uno o más de los disolventes agua, etanol, hidrofluoroalcano o hidrofluoroalcanos tales como HFA 227 y HFA 134a, hidrofluoroolefina o hidrofluoroolefinas tales como HFO1234ze y, opcionalmente, excipientes adicionales.
- 35 7. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una formulación líquida, preferentemente el disolvente en dicha formulación líquida es parcialmente acuoso y parcialmente etanólico, mucho más preferentemente el disolvente en dicha formulación líquida consiste en una mezcla de  $\geq 85$  % V/V de etanol y  $\leq 15$  % de agua V/V tal como por ejemplo el 10 % de agua V/V y el 90 % de etanol V/V.
- 40 8. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a través de un dispositivo inhalador (equino).
- 45 9. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que dicho dispositivo inhalador comprende:
- 50 a. un inhalador de dosis medida presurizado o un inhalador de gotitas acuosas/etanólicas tal como el inhalador RespiMat® u otro dispositivo de inhalación que usa la tecnología de generación de aerosol RespiMat® y
- 55 b. un adaptador para su uso equino.
- 60 10. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que
- 65

dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma es una formulación parcialmente etanólica y se administra a través de un dispositivo inhalador (equino).

5 11. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida  
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un  
método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que  
dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende  
10 ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a una dosis de al menos 900 µg a la  
salida del inhalador, al menos 1800 µg a la salida del inhalador, al menos 2400 µg a la salida del inhalador o al  
menos 2700 µg a la salida del inhalador, preferentemente al menos 2700 µg a la salida del inhalador.

12. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida  
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un  
15 método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que  
dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende  
ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a una dosis de 100 µg a 5000 µg a  
la salida del inhalador, de 450 µg a 2700 µg a la salida del inhalador, de 900 µg a 2400 µg a la salida del inhalador,  
de 900 µg a 2700 µg a la salida del inhalador, preferentemente a una dosis de 900 µg a 2700 µg a la salida del  
20 inhalador.

13. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida  
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un  
método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que  
25 dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende  
ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra con menos de 20 accionamientos  
por dosis, preferentemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 accionamiento por dosis, mucho más preferentemente  
dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende  
ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra usando 8 o menos accionamientos  
30 por dosis.

14. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida  
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un  
método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que  
35 dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende  
ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en 1 a 3 dosis por día,  
preferentemente 1 a 2 dosis por día.

15. Ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición que comprende ciclesonida  
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un  
método de tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias en equinos, preferentemente caballos, por lo que  
40 dicha ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma o dicha composición que comprende  
ciclesonida o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra durante un período de tiempo  
prolongado de al menos 1 semana, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas o más.  
45

Figura 1

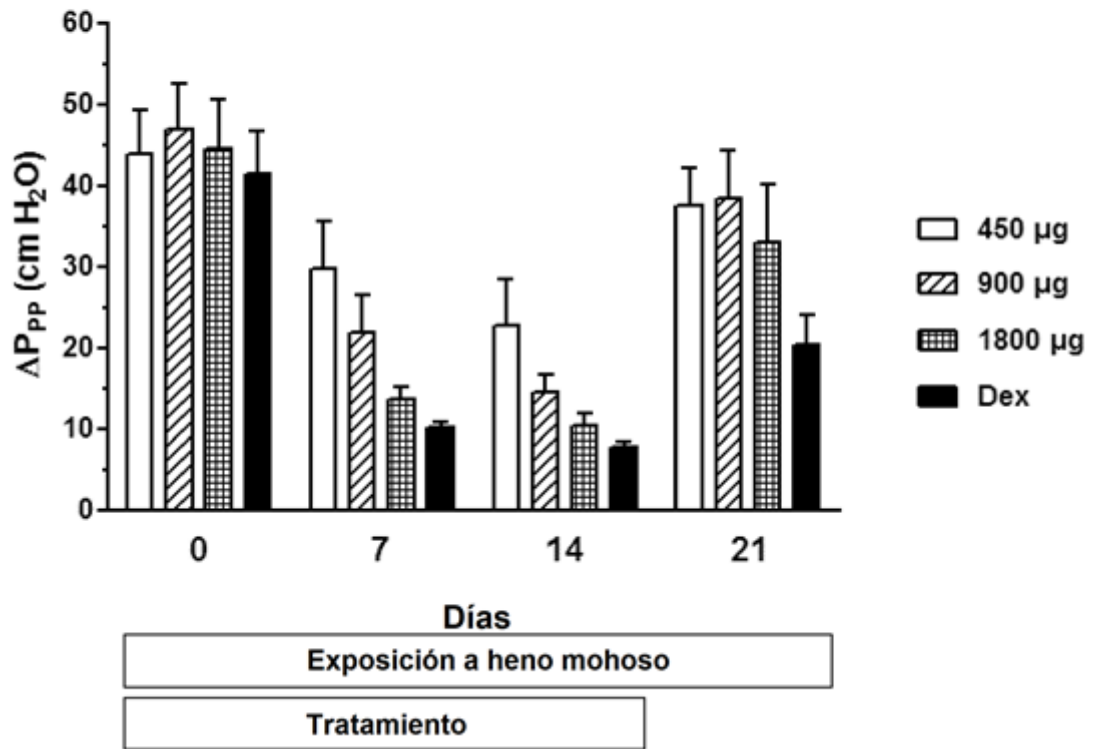


Figura 2

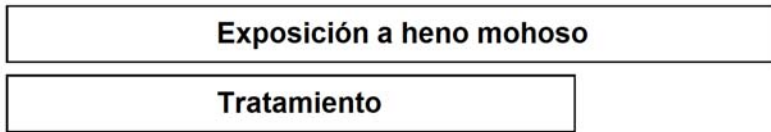
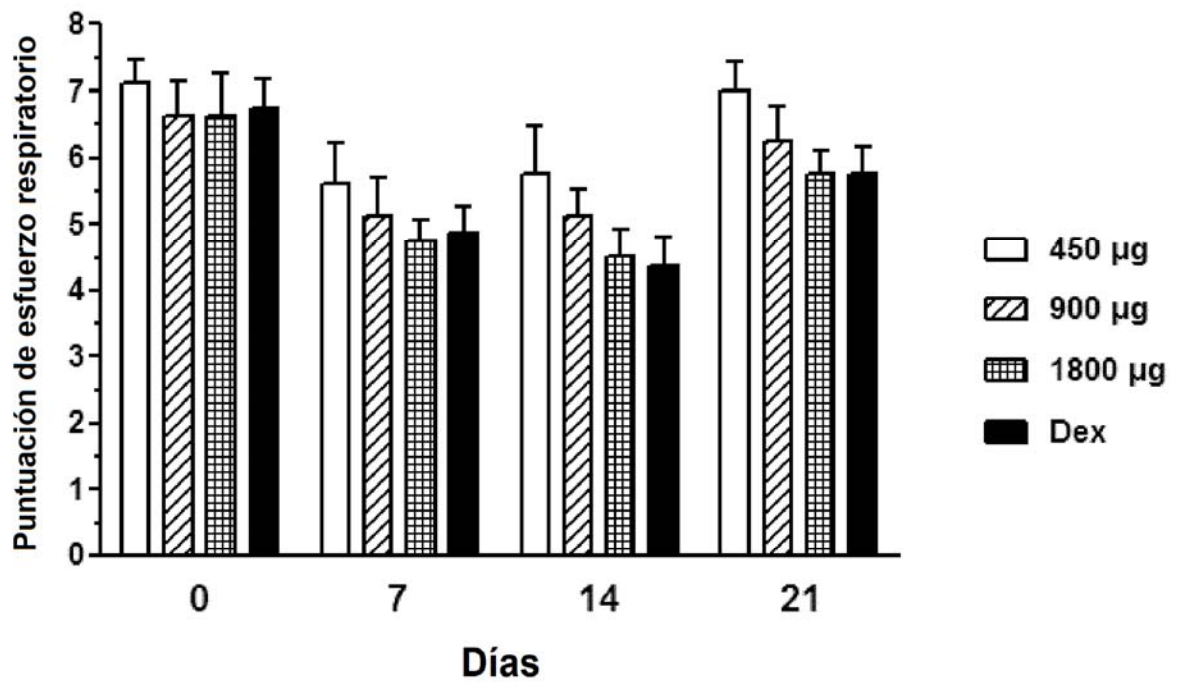


Figura 3

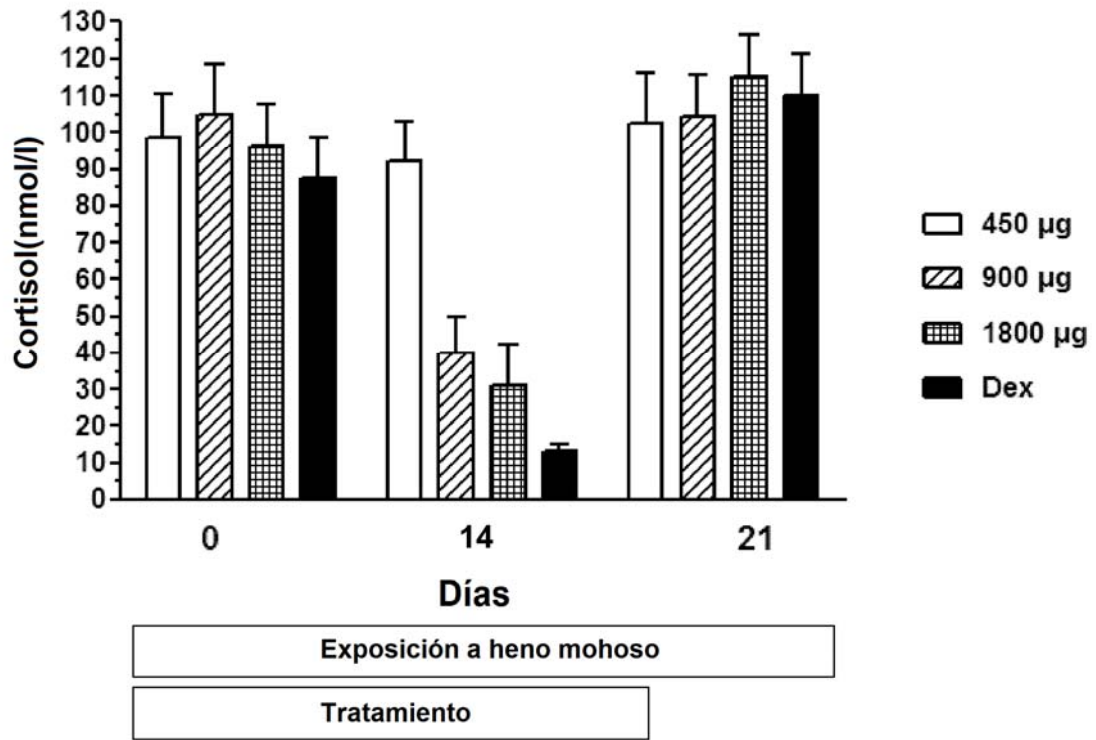


Figura 4

1º estudio de Ciclesonida

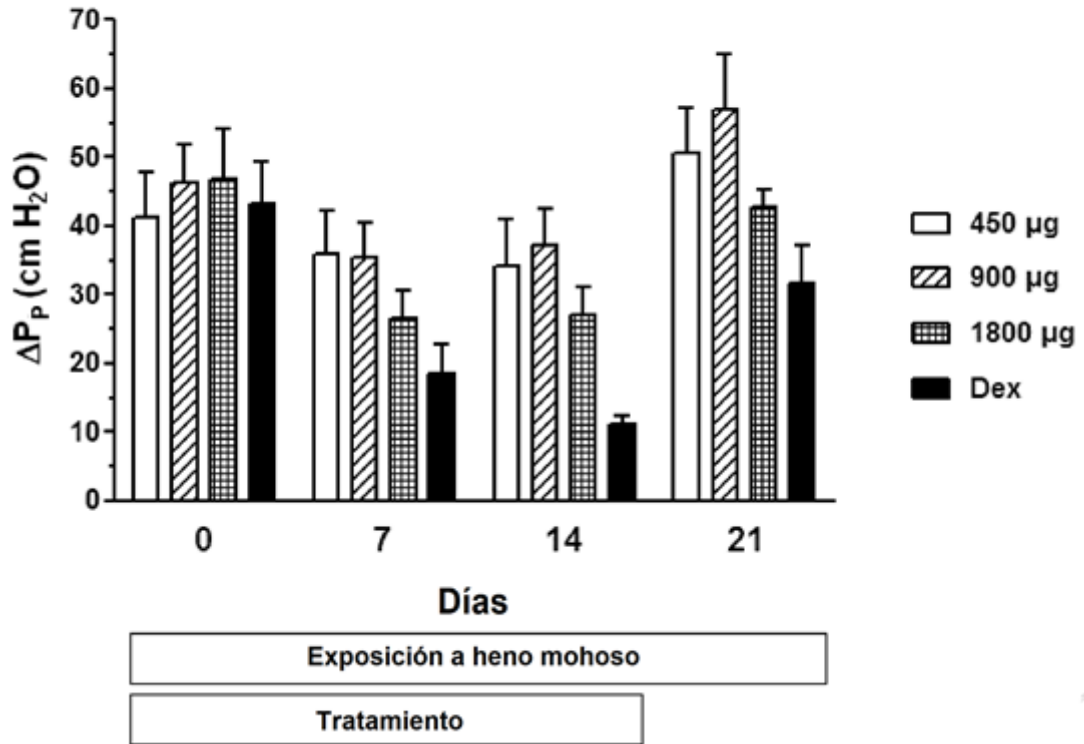


Figura 5

1º estudio de Ciclesonida

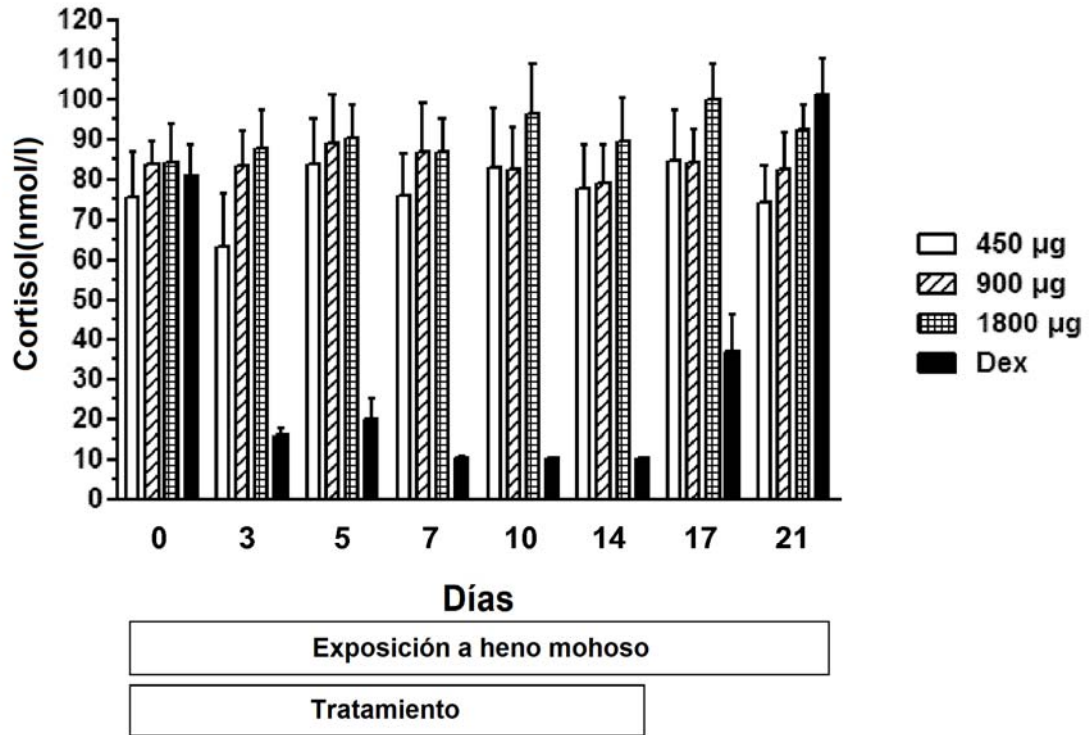


Figura 6A: 2º estudio de Ciclesonida

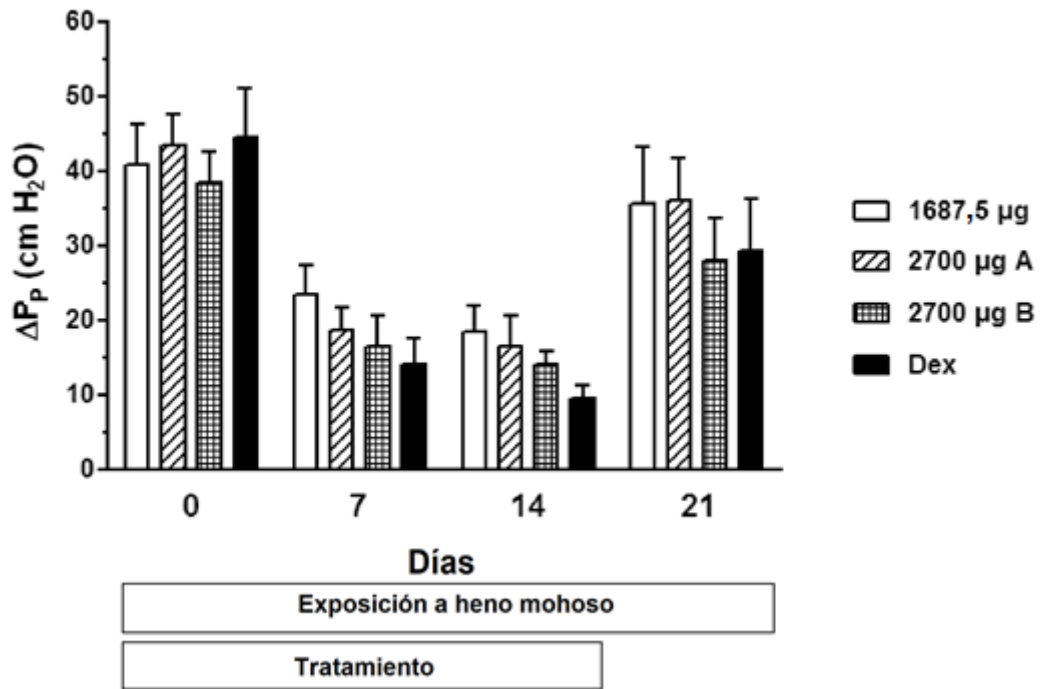




Figura 6B: 2º estudio de Ciclesonida

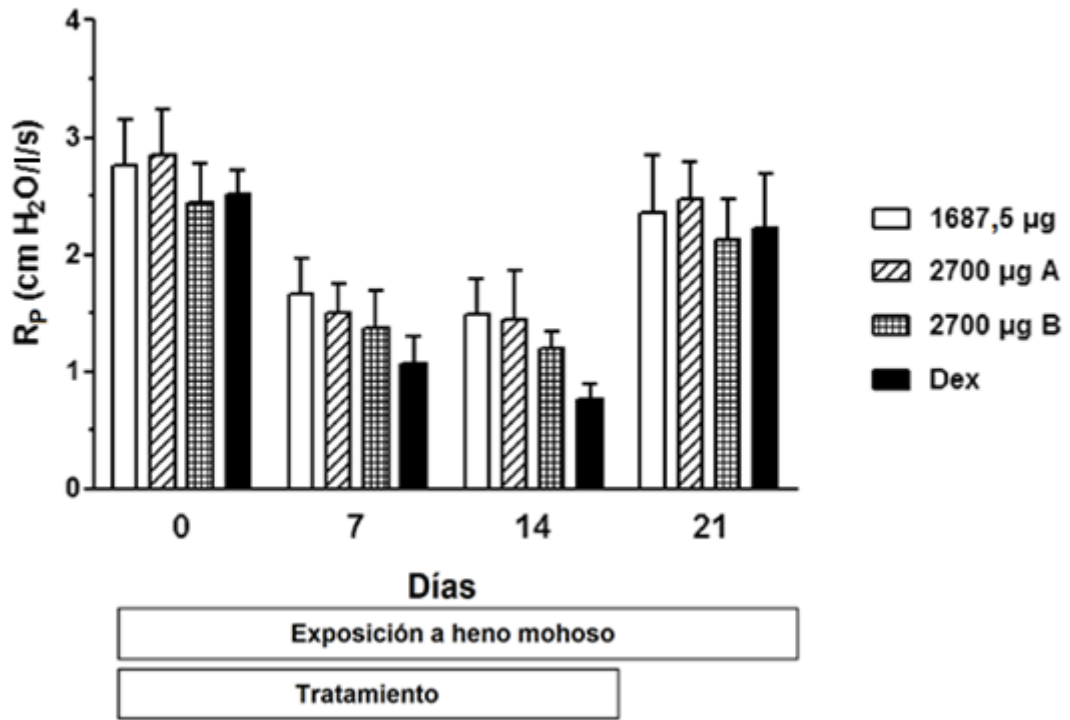


Figura 7  
2º estudio de Ciclesonida

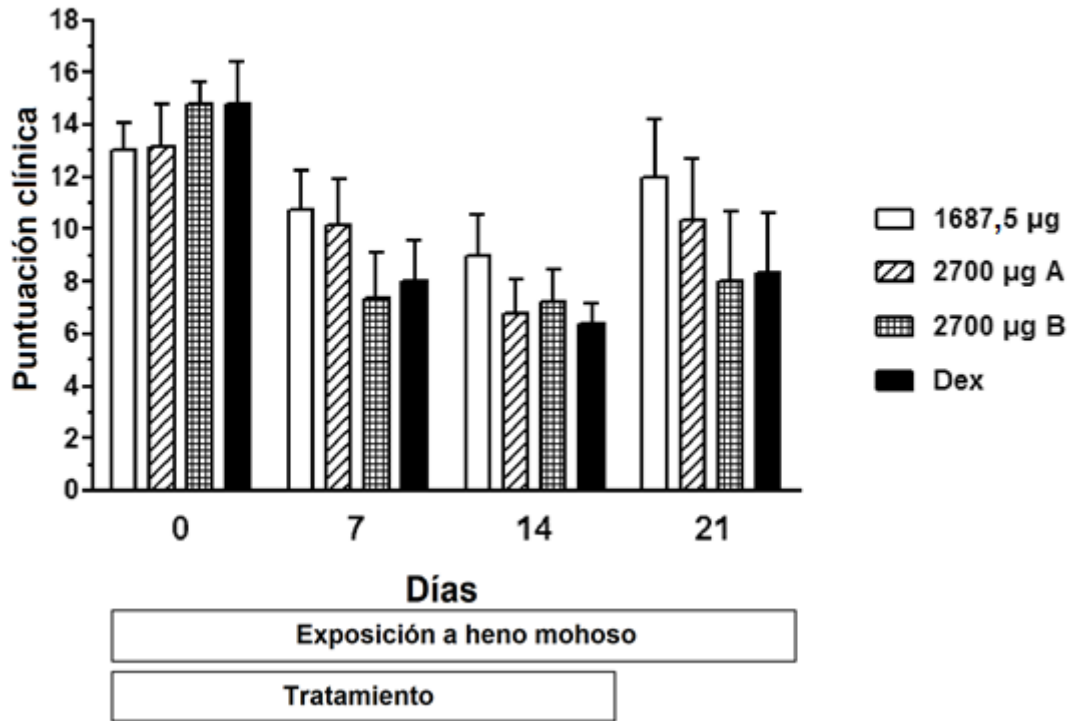
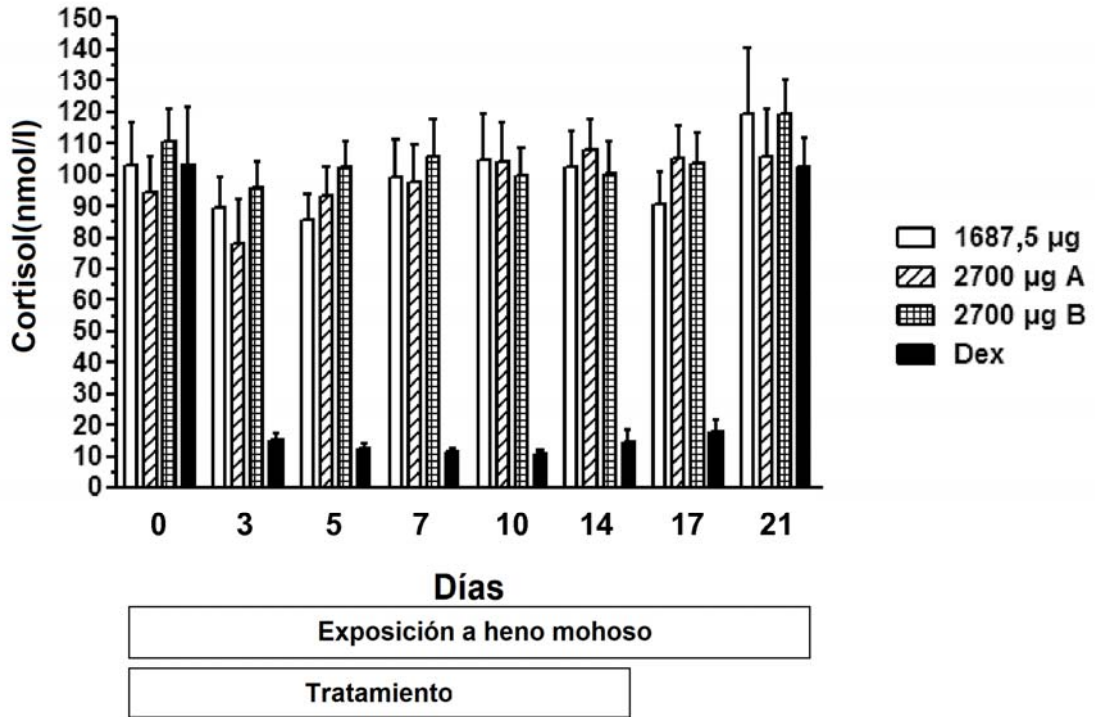


Figura 8  
2º estudio de Ciclesonida



**Figura 9A**

3º estudio de Ciclesonida

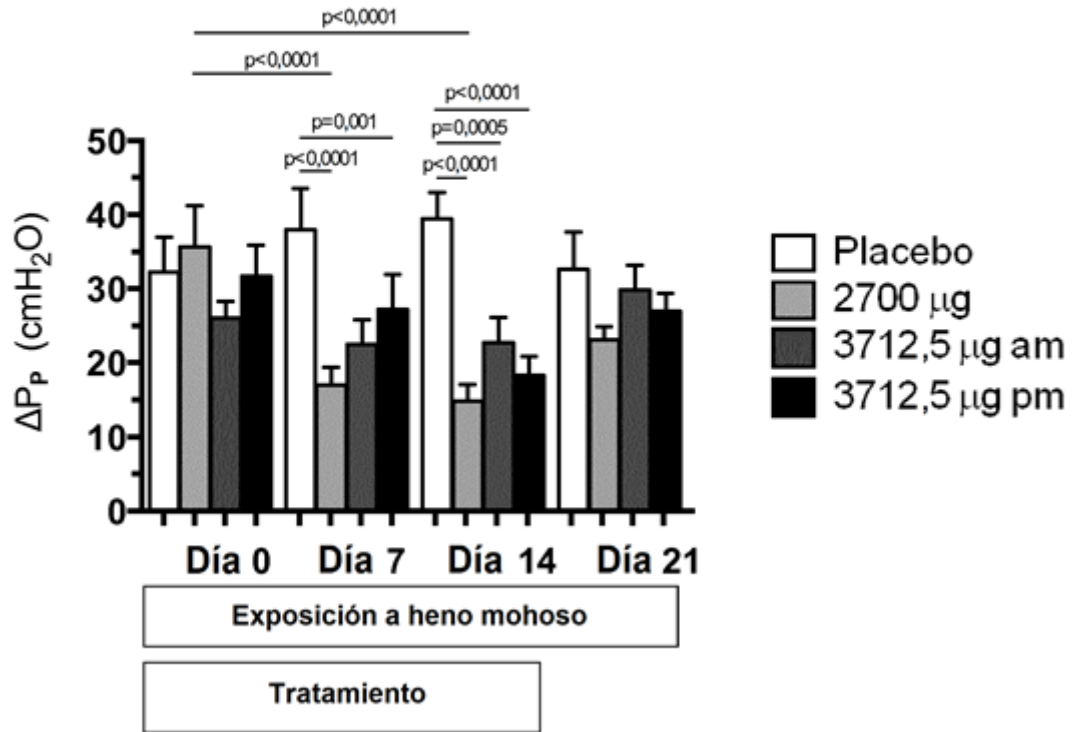
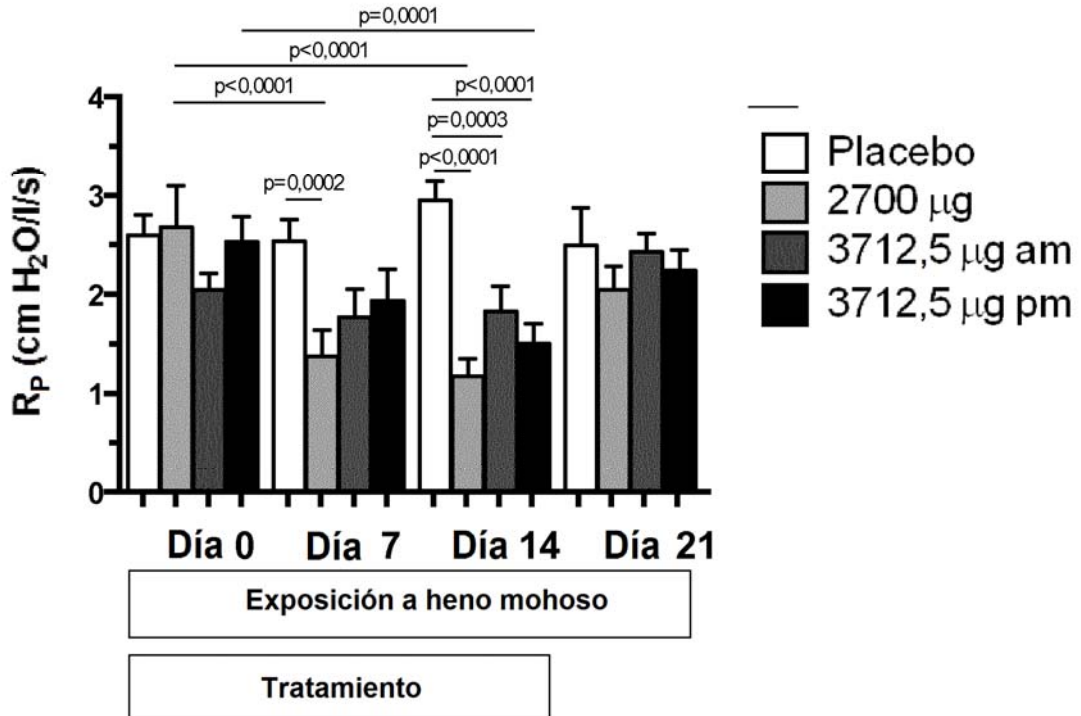


Figura 9B

3° estudio de Ciclesonida



**Figura 10**  
3º estudio de Ciclesonida

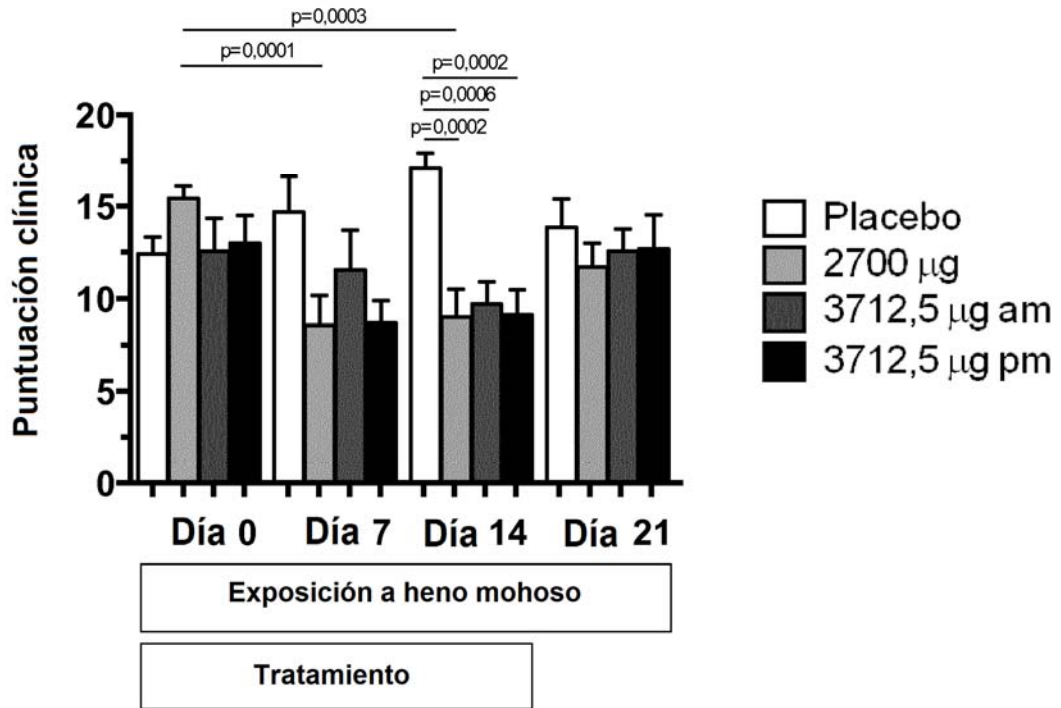
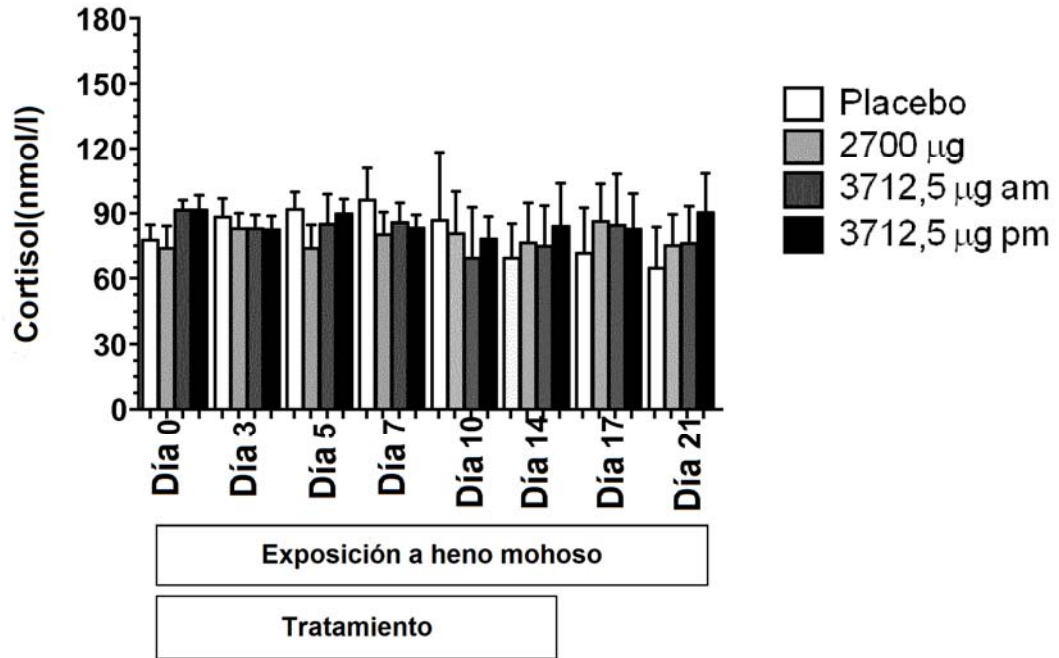


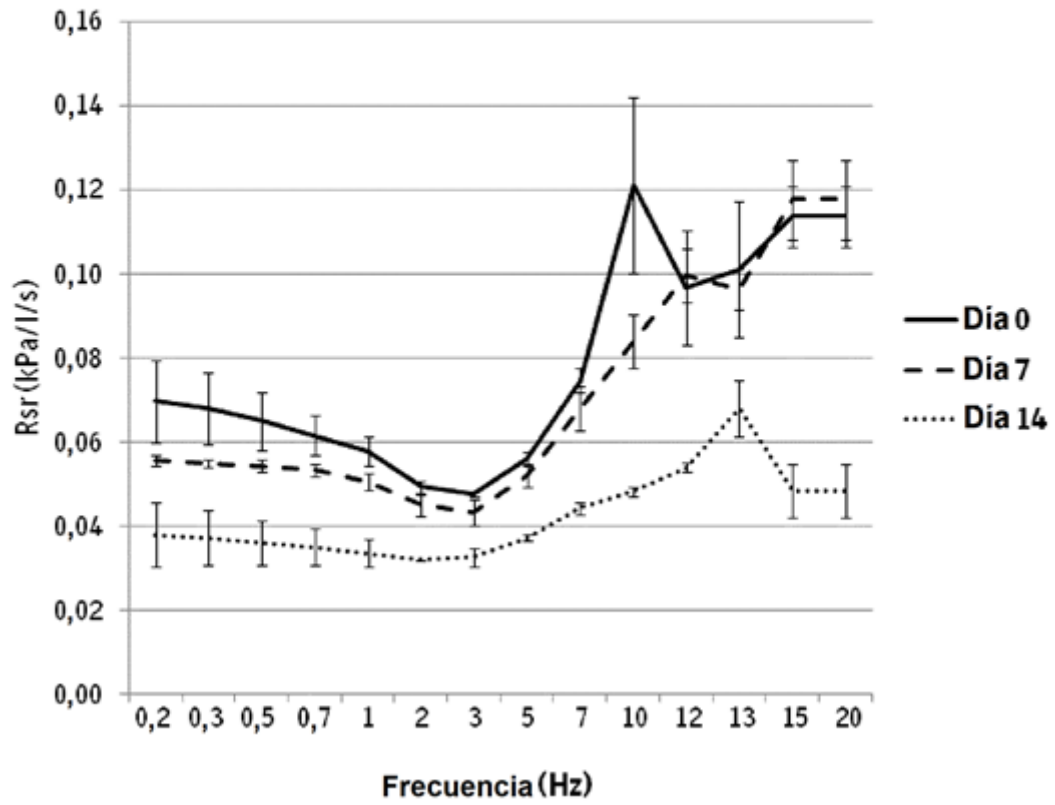
Figura 11

3º estudio de Ciclesonida



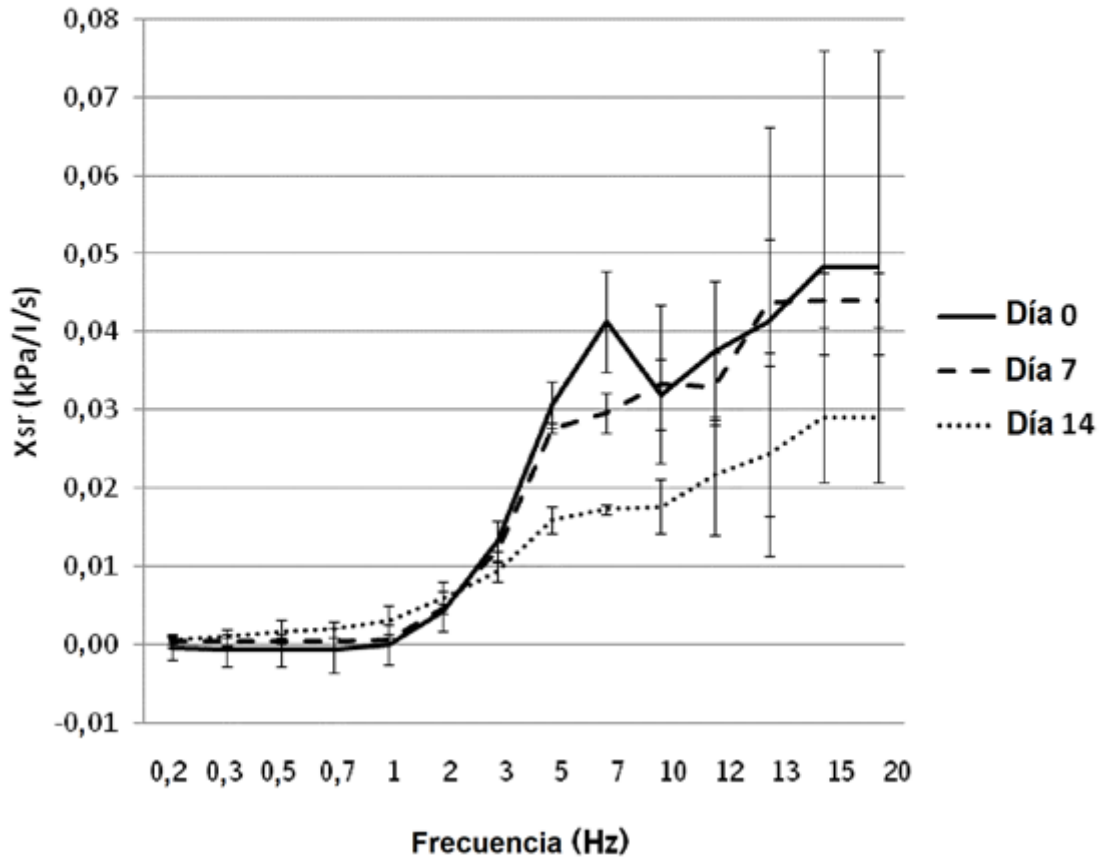
**Figura 12**

4º estudio de Ciclesonida

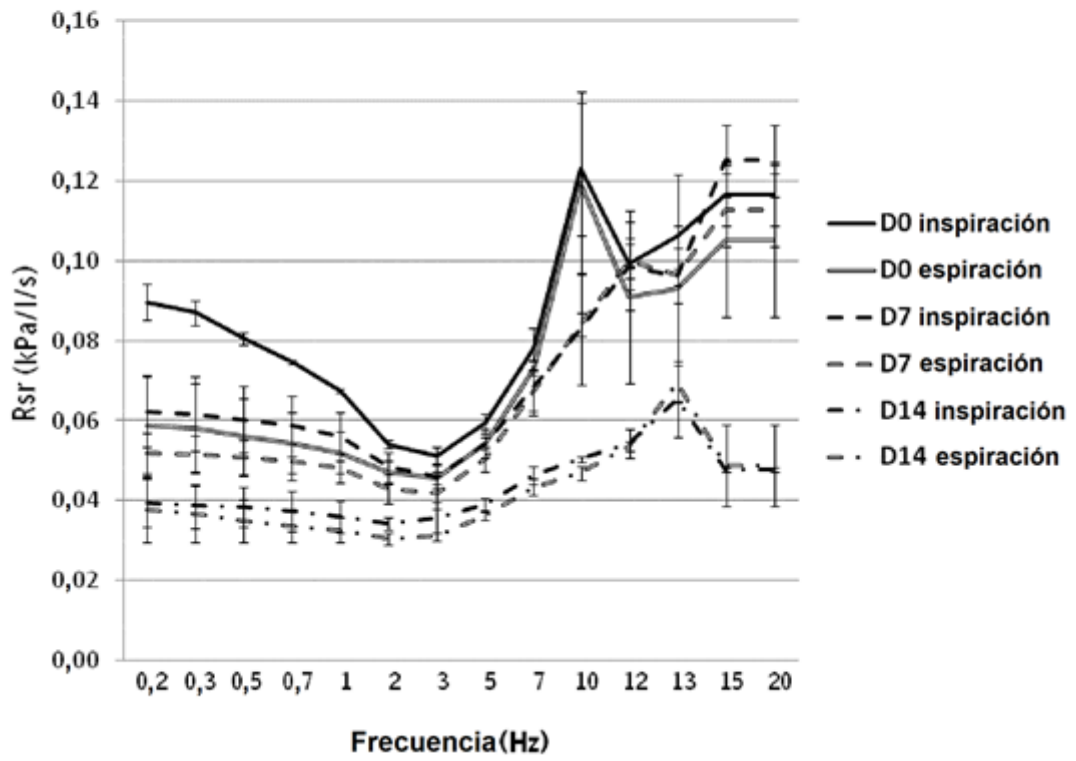




**Figura 13**  
4° estudio de Ciclesonida



**Figura 14**  
4º estudio de Ciclesonida



**Figura 15**  
4º estudio de Ciclesonida

