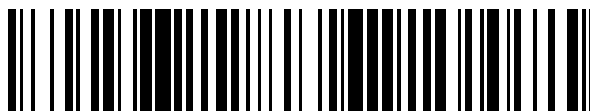


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 688**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2011** **PCT/EP2011/066062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012** **WO12041717**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011** **E 11767661 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 2621494**

54 Título: **Uso de estearato de magnesio en formulaciones de polvo seco para inhalación**

30 Prioridad:

**30.09.2010 EP 10183018**

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

**19.03.2019**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**

**Via Palermo, 26/A**

**43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**COCCONI, DANIELA;**

**DAGLI ALBERI, MASSIMILIANO;**

**BUSCA, ANDREA y**

**SCHIARETTI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 704 688 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

Uso de estearato de magnesio en formulaciones de polvo seco para inhalación

### 5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a partículas portadoras para uso en formulaciones de polvo seco para inhalación, y a sus formulaciones.

10 En particular, la presente invención se refiere al uso de estearato de magnesio en formulaciones en polvo para inhalación que comprende partículas portadoras de alfa-lactosa monohidratada para inhibir o reducir la degradación química de un ingrediente activo que porta un grupo susceptible a la hidrólisis.

### 15 Antecedentes de la invención

La terapia con medicamentos de inhalación de polvo seco (DPI) se ha utilizado durante muchos años para tratar afecciones respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la rinitis alérgica.

20 En comparación con la ingesta oral de medicamentos, solo se necesitan dosis relativamente pequeñas para una terapia eficaz, ya que el metabolismo de primer paso se reduce significativamente. Estas pequeñas dosis reducen la exposición del cuerpo al medicamento y minimizan los efectos secundarios. Los efectos adversos sistémicos también se reducen a medida que el suministro tópico al pulmón lleva el medicamento directamente al sitio de acción. Los regímenes de dosificación más baja también pueden proporcionar ahorros de costos considerables, particularmente cuando se trata de agentes terapéuticos costosos.

25 Las formas de polvo seco se formulan típicamente mezclando el fármaco en forma micronizada con partículas portadoras gruesas farmacológicamente inertes fisiológicamente aceptables, dando lugar a una mezcla ordenada donde las partículas activas micronizadas se adhieren a la superficie de las partículas portadoras mientras están en el dispositivo inhalador.

30 Durante la inhalación, las partículas del fármaco se separan de la superficie de las partículas portadoras y penetran en los pulmones inferiores, mientras que las partículas portadoras más grandes se depositan principalmente en la cavidad orofaríngea.

35 Para promover la liberación de las partículas de fármaco de las partículas portadoras en superficie y, por lo tanto, para aumentar la fracción de partículas respirables, se han propuesto en la técnica aditivos con propiedades lubricantes o antiadherentes.

Se ha encontrado que un aditivo particularmente útil es el estearato de magnesio.

40 El beneficio de usar estearato de magnesio en polvos secos se enseña, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.528.096, que enseña específicamente que el estearato de magnesio se puede usar para alterar las propiedades de la superficie de las partículas portadoras y, por lo tanto, mejorar las propiedades de las formulaciones de polvo seco. Esta referencia también informa de una "relación ventajosa" entre las partículas del portador de revestimiento de superficie con estearato de magnesio y la fracción de partículas finas (fracción respirable) de la dosis emitida.

45 Además de la fracción respirable administrada, otro requisito importante es que el ingrediente activo debe ser químicamente estable en las formulaciones farmacéuticas de polvo seco durante el almacenamiento. De hecho, se sabe que las sustancias activas podrían demostrar inestabilidad a uno o más factores, es decir, calor, luz o humedad, y se deben tomar varias precauciones al formular y almacenar dichas sustancias para garantizar que los productos farmacéuticos permanezcan en condiciones aceptables para su uso durante un período de tiempo razonable, de modo que tengan una vida útil adecuada.

50 En particular, los ingredientes activos que portan ciertos grupos tales como carbonato, carbamato y éster, en presencia de alta temperatura y/o porcentaje de humedad podrían dar lugar a productos de degradación que se producen a través de la ruta de hidrólisis.

60 Los presentes inventores han encontrado que, en presencia de estearato de magnesio, los ingredientes activos que portan grupos químicos propensos a la hidrólisis son más estables químicamente tras el almacenamiento en condiciones de estrés particulares, es decir, en presencia de alta temperatura y/o alto porcentaje de humedad.

65 El documento WO 00/28979 describe el uso de estearato de magnesio en formulaciones de polvo seco para inhalación para mejorar la resistencia a la humedad y para reducir el efecto de la humedad penetrante en la fracción de partículas finas, es decir, la fracción respirable de una formulación inhalada.

Dicha interferencia con las interacciones físicas entre un portador y una sustancia farmacéutica es distinta de la inestabilidad química que resulta de la degradación.

5 El documento WO 2005/004845 divulga el uso de estearato de magnesio para inhibir o reducir la interacción química entre una sustancia de ingrediente activo y un vehículo en una formulación farmacéutica sólida, en donde la sustancia de ingrediente activo es susceptible de interacción química con el vehículo mediante la reacción de Maillard.

10 Dicha reacción implica la formación de aductos entre aminos y azúcares reductores tales como lactosa. Por lo tanto, es distinto de la hidrólisis y concierne a los medicamentos con ingredientes activos que contienen grupos amino primarios o secundarios.

Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere al uso de estearato de magnesio en formulaciones en polvo para inhalación que comprende partículas portadoras de alfa-lactosa monohidratada y un ingrediente activo que porta un grupo susceptible de hidrólisis seleccionado del grupo que consiste en carbonato, carbamato y éster, para inhibir o reducir la degradación química de dicho ingrediente activo, en el que las partículas portadoras tienen un diámetro en masa comprendido entre 80 y 500 micras y en el que el estearato de magnesio está presente en una cantidad  
20 comprendida entre 0,05 y 1,5% basado en el peso total del portador y cubre el superficie de las partículas portadoras en una extensión igual o superior al 60%.

La estabilidad química del ingrediente activo en la formulación en polvo puede mejorarse de ese modo.

25 Definiciones

Los términos "fármaco activo", "ingrediente activo", "activo" y "principio activo", y "compuesto activo" se utilizan como sinónimos.

30 Los términos "antagonistas de los receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" se usan como sinónimos.

35 El término "recubrimiento" se refiere al recubrimiento de la superficie de las partículas portadoras formando una película (mono)molecular de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas como se indica en el bosquejo de la Figura 1.

El porcentaje de recubrimiento de la superficie indica el grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas del portador.

40 La expresión "para inhibir o reducir la degradación química de un ingrediente activo" significa que, durante el almacenamiento, el producto o productos de degradación que surgen de la hidrólisis de un grupo susceptible de escisión hidrolítica no se forman o se forman en una cantidad menor que la formulación que no contiene estearato de magnesio.

45 "Dosis única" se refiere a la cantidad de ingrediente activo administrada al mismo tiempo por inhalación al accionar el inhalador.

"Accionamiento" se refiere a la liberación de ingrediente activo del dispositivo mediante una sola activación (por ejemplo, mecánica o por respiración).

50 La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que cumple con los requisitos de la Directriz Q1A de la ICH que se refiere a "Pruebas de Estabilidad de Nuevas Sustancias Activas (y Productos Medicinales)".

55 En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro esférico equivalente característico, conocido como diámetro en volumen, por difracción láser.

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro en masa por medio de instrumentos conocidos adecuados, tales como tamizado.

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

65 En la presente solicitud, el intervalo de tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro en masa. La distribución del tamaño de partícula se expresa generalmente en términos de: i) el diámetro de la mediana en volumen (VMD) o el diámetro de la mediana en masa (MMD) que corresponde al diámetro del 50 por ciento de las partículas en volumen o peso respectivamente, por ejemplo, d (0,5) y ii) el diámetro en masa o volumen del 10% y

90% de las partículas, respectivamente, por ejemplo,  $d(0,1)$  y  $d(0,9)$ .

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

La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, se evalúa comúnmente utilizando un aparato *in vitro* adecuado, tal como el Impactador en cascada de múltiples etapas o el impactador de líquidos de múltiples etapas (MLSI) de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes.

## Figuras

Figura 1: Esquema del proceso de formación de la película alrededor de las partículas portadoras individuales.

Figura 2: Gráfico del contenido de CHF 5551.02 en función del tiempo (ambiente = 60% de humedad relativa, R.H.).

## Descripción detallada de la invención

La invención encuentra aplicación en formulaciones de polvo seco para inhalación que comprenden partículas portadoras de alfa-lactosa monohidratada y al menos un ingrediente activo micronizado.

Ventajosamente, dichas partículas portadoras gruesas tienen un diámetro en masa (MD) entre 80 y 500 micras.

En ciertas realizaciones de la invención, el MD está comprendido entre 90 y 150 micras.

En otras realizaciones, el MD está comprendido entre 150 y 400 micras, y preferiblemente entre 210 y 355 micras.

El tamaño de partícula deseado se puede obtener por tamizado.

Cuando su MD está comprendido entre 150 y 400 micras, las partículas portadoras gruesas tienen preferiblemente una superficie relativamente altamente fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones rebajadas, denominadas aquí colectivamente como fisuras.

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

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

La densidad compactada de las partículas portadoras gruesas es ventajosamente menor que  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente entre  $0,8$  y  $0,5 \text{ g/cm}^3$ .

El volumen de intrusión total es de al menos  $0,8 \text{ cm}^3$ , preferiblemente al menos  $0,9 \text{ cm}^3$ .

La formulación también puede comprender partículas finas de un material farmacológicamente inerte fisiológicamente aceptable con un diámetro de la mediana en masa (MMD) igual o inferior a 10 micras.

El porcentaje de dichas partículas finas está comprendido ventajosamente entre el 0,1 y el 20% de la cantidad total de la formulación, preferiblemente entre el 5 y el 15%.

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

La cantidad de estearato de magnesio presente en la formulación varía dependiendo tanto del inhalador de polvo seco como del tipo de ingrediente activo. El experto en la materia, consciente de las propiedades físicas y químicas del ingrediente activo y del tipo de inhalador, por ejemplo, dosis única o multidosis, podrá seleccionar una cantidad adecuada.

Ventajosamente, la cantidad de estearato de magnesio puede estar comprendida entre el 0,05 y el 1,5% en peso del portador. Más ventajosamente puede estar comprendida entre 0,1 y 1,0%.

En una realización preferida, puede estar entre 0,15 y 0,5%, más preferiblemente entre 0,2 y 0,4% p/p, mientras que en otras realizaciones preferidas puede estar entre 0,5 y 1,5% en peso o entre 0,8 y 1,0% en p/p.

Las partículas portadoras se someten a recubrimiento con partículas de estearato de magnesio.

Aplicando las condiciones divulgadas en la solicitud pendiente junto con la presente EP 10158951.3, podría

obtenerse un grado de recubrimiento de más del 60%, ventajosamente superior al 70%, más ventajosamente de al menos el 80%, preferiblemente superior al 85%, más preferiblemente superior al 90%, incluso más preferiblemente superior al 95%.

- 5 El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas portadoras de alfa-lactosa monohidratada se puede determinar primero midiendo el ángulo de contacto con el agua y luego aplicando la ecuación conocida en la literatura como de Cassie o Cassie y Baxter, reportada como sigue (Colombo I et al., II Farmaco 1984, 39 (10), pág. 338):

$$10 \quad \cos \vartheta_{\text{mezcla}} = f_{\text{MgSt}} \cos \vartheta_{\text{MgSt}} + f_{\text{lactosa}} \cos \vartheta_{\text{lactosa}}$$

en la que  $f_{\text{MgSt}}$  y  $f_{\text{lactosa}}$  son las fracciones del área superficial del estearato de magnesio y de la lactosa;

$\vartheta_{\text{MgSt}}$  es el ángulo de contacto con el agua del estearato de magnesio;

$\vartheta_{\text{lactosa}}$  es el ángulo de contacto con el agua de la lactosa;

- 15  $\vartheta_{\text{mezcla}}$  son los valores experimentales del ángulo de contacto.

La medida del ángulo de contacto entre un líquido y una superficie sólida se usa comúnmente en la técnica para determinar la humectabilidad de los sólidos. Este enfoque se basa en la capacidad de un líquido para propagarse espontáneamente sobre la superficie de un sólido para alcanzar un equilibrio termodinámico.

- 20 Para los fines de la invención, el ángulo de contacto se puede determinar con métodos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Esto implica la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido bajo prueba. Por lo tanto, es bastante sencillo de realizar, ya que es la única limitación relacionada con el posible sesgo derivado de la variabilidad intraoperatoria. Sin embargo, debe subrayarse que este inconveniente puede superarse mediante la adopción de un procedimiento totalmente automatizado, como un análisis de imágenes asistido por ordenador.

- 25 Un enfoque particularmente útil es el método de caída sésil o estática que se lleva a cabo típicamente depositando una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido por compactación (conocido como método del disco de polvo comprimido).

Típicamente, el procedimiento se lleva a cabo de la siguiente manera:

- 30 El disco comprimido se prepara agregando la muestra en el troquel de una prensa y se aplica una fuerza de compresión de 5 kN durante 3 minutos. Luego, el disco comprimido se coloca en una placa de un probador de humectabilidad de superficie y se forma una gota de agua de aproximadamente 10 µl en la superficie del disco.

Un comprobador de humectabilidad de superficie adecuado es, por ejemplo, el disponible a través de Lorentzen & Wettre GmbH.

- 40 Las imágenes se toman con una cámara de video y los valores de los ángulos de contacto con el agua son suministrados por un ordenador que asiste en el análisis de la imagen.

Si no está disponible un procedimiento completamente automatizado, la base (b) y la altura (h) de la gota se miden en la pantalla utilizando una escala de lectura móvil, luego se calculan los ángulos de contacto del agua (WCA) aplicando la siguiente fórmula:

$$45 \quad \text{WCA} = [\arctg 2 h/b] \times 2 \times 180/\pi$$

- 50 Típicamente, los valores se calculan como una media de tres mediciones diferentes tomadas a temperatura ambiente. La precisión suele ser de aproximadamente  $\pm 5^\circ\text{C}$ .

- De manera ventajosa, al utilizar el método de la gota sésil y considerar como valores de referencia de contacto del agua de  $12^\circ\text{C}$  para la alfa-lactosa monohidratada y de  $118^\circ\text{C}$  para el estearato de magnesio, el ángulo de contacto experimental del agua es al menos de  $34^\circ\text{C}$ , más ventajosamente igual o superior a  $36^\circ\text{C}$ , preferiblemente igual o superior a  $39^\circ\text{C}$ , más preferiblemente igual o superior a  $50^\circ\text{C}$ .

- Aplicando las condiciones divulgadas en la solicitud pendiente junto con la presente EP 10158951.3, se podrían obtener ángulos de contacto experimentales del agua iguales o superiores a  $90^\circ\text{C}$ , preferiblemente superiores a  $100^\circ\text{C}$ .

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

- 65 Dicha microscopía puede estar equipada con un analizador EDX (un analizador de rayos X por dispersión de electrones), que puede producir una imagen selectiva para ciertos tipos de átomos, por ejemplo, átomos de

magnesio. De esta manera, es posible obtener un conjunto claro de datos sobre la distribución del estearato de magnesio en la superficie de las partículas portadoras.

El SEM se puede combinar alternativamente con IR o espectroscopia Raman para determinar la extensión del recubrimiento, de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

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

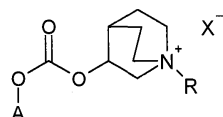
Las mediciones de XPS pueden tomarse con instrumentos disponibles comercialmente, como el instrumento Axis-Ultra de Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido), utilizando típicamente radiación K $\alpha$  monocromática de Al de acuerdo con procedimientos conocidos.

El ingrediente activo es un fármaco para inhalación que porta un grupo químico susceptible de hidrólisis tal como carbonato, carbamato o éster, preferiblemente un carbonato o un carbamato, más preferiblemente un grupo carbonato.

Los fármacos que portan dichos grupos se comportan típicamente como fármacos blandos y, una vez inhalados, se degradan por hidrólisis a compuestos inactivos que eliminan cualquier efecto secundario sistémico.

Normalmente, pertenecen a clases que podrían exhibir efectos secundarios no deseados debido a la absorción sistémica, tal como los antagonistas de los receptores muscarínicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 y los esteroides para inhalación.

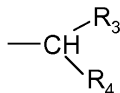
De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo puede contener el grupo (I)



(I)

tales como los fármacos antimuscarínicos divulgados en el documento WO 2010/015324 en los que:

A puede ser un arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula (a)



(a)

en la que

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y pueden seleccionarse independientemente del grupo que comprende H, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o con uno o varios sustituyentes seleccionado independientemente del grupo que consiste en OH, O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), oxo (=O), SH, S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, COOH, alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos independientemente arilo o heteroarilo pueden estar unidos a través de un grupo Y que puede ser un (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> con n = 0-2, en donde cuando n = 0 Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo tricíclico en donde el átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> puede estar sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, S, N y con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean ambos H simultáneamente;

y R es un residuo seleccionado de:

- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:
- un grupo seleccionado de NH<sub>2</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>COR<sub>1</sub>, OH, SOR<sub>1</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, SH, CN, NO<sub>2</sub> y compuestos alicíclicos;
- Z-R<sub>1</sub>, donde Z se selecciona de CO, O, COO, OCO, SO<sub>2</sub>, S, SO, COS y SCO o es un enlace y
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

R<sub>1</sub> es un residuo seleccionado de:

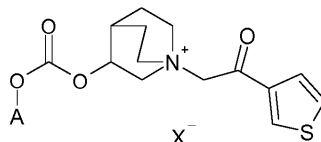
- compuesto alicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, oxo (=O), SH, NO<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>), COOH, alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NR<sub>2</sub>CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

- arilo opcionalmente sustituido con NR<sub>2</sub>CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o halógeno y
- heteroarilo opcionalmente sustituido con NR<sub>2</sub>CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o halógeno.

R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de H, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

X<sup>-</sup> es un anión fisiológicamente aceptable tal como bromuro, cloruro y trifluoroacetato, preferiblemente cloruro.

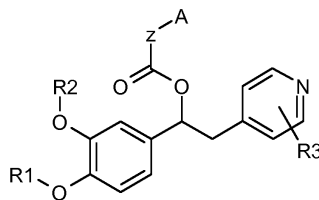
Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es un metilo sustituido por el grupo -Z-R<sub>1</sub> en el que Z es CO y R<sub>1</sub> es tienilo, de acuerdo con la fórmula (II):



(II)

Un grupo más preferido de compuestos de fórmula (II) es aquel en el que A es un grupo de fórmula (a) en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

De lo contrario, el ingrediente activo puede contener el grupo



(III)

tal como inhibidores de carbonato y carbamato fosfodiesterasa tipo 4 descritos en la solicitud pendiente junto con la presente WO 2009/018909 en la que

Z se selecciona del grupo que consiste en

O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> en donde p = 0, 1, 2 o 3 o NR<sub>6</sub> en donde R<sub>6</sub> es H o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificado;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- H;
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o cicloalqueno (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>);
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- cicloalqueno (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>);
- alqueno lineal o ramificado (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); y
- alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado.

R<sub>3</sub> es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> y átomos de halógeno.

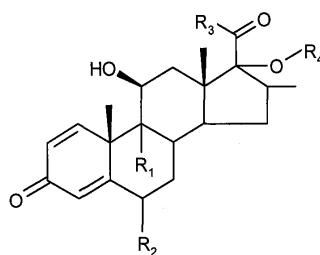
A es un sistema de anillo, que es un anillo mono o bicíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado o insaturado, tal como arilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heteroarilo, teniendo dicho sistema de anillo A de 5 a 10 átomos de anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O), en el que el sustituyente opcional R<sub>x</sub> en el sistema de anillo A puede ser uno o más, puede ser igual o diferente, y se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- cicloalqueno (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>);
- fenilo;
- heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- OR<sub>7</sub> en donde R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en
- H;
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- fenilo;
- bencilo;
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado y forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, preferiblemente NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> está unido a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) formando, por ejemplo, anillos de piperidina, oxazina, imidazol saturados, parcialmente saturados o insaturados, en donde estos anillos están opcionalmente sustituidos con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y
- átomos de halógeno;
- CN;
- NO<sub>2</sub>;
- NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> en donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
  - H;
  - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
  - COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
  - CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
  - COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
  - CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>12</sub>, en donde R<sub>12</sub> se selecciona del grupo que consiste en
    - H;
    - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
    - OR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; y
  - CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado o parcialmente saturado, preferiblemente un anillo de piperidilo;
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;
- COR<sub>12</sub> en donde R<sub>12</sub> es fenilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado;
- oxo;
- HNSO<sub>2</sub>R<sub>13</sub> en donde R<sub>13</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub> en donde R<sub>14</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH o NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> en donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son como se definieron anteriormente;
- SOR<sub>15</sub> en donde R<sub>15</sub> es fenilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- SR<sub>16</sub> en donde R<sub>16</sub> es H, fenilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- COOR<sub>17</sub> en donde R<sub>17</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo o bencilo; y
- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>18</sub>, en donde q = 1, 2, 3 o 4 y R<sub>18</sub> es H o cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos en su anillo de piridina.

El ingrediente activo también puede ser un esteroide para inhalación que porta un grupo éster de fórmula (IV)



(IV)

- en la que R<sub>1</sub> es H o un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferiblemente F o Cl;
- R<sub>2</sub> es H o un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferiblemente H o Cl;
- R<sub>3</sub> es un grupo clorometilo o fluorometiltio; y
- R<sub>4</sub> es un furoato o un residuo de propionato.

Preferiblemente, el esteroide es furoato o propionato de fluticasona o furoato de mometasona.

Debido al microambiente hidrófobo creado por las partículas portadoras recubiertas con estearato de magnesio, se mejora la estabilidad química de dicho tipo de ingredientes activos en la formulación durante el almacenamiento.

En particular, se han obtenido resultados muy significativos con fármacos antimuscarínicos que portan un grupo



carbonato de fórmula general (II).

El siguiente ejemplo ilustra en detalle la invención.

## 5 Ejemplo

La investigación tuvo como objetivo evaluar la compatibilidad química de los ingredientes activos que portan un grupo susceptible de hidrólisis con portadores de polvos para inhalación.

## 10 Compuesto de prueba

El fármaco utilizado como compuesto de prueba fue (R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro.

## 15 El fármaco y su síntesis se divulgan en el documento WO 2010/015324.

Se micronizó antes de usarlo, dando lugar a un tamaño de partícula de  $d(v, 0,1) = 0,7 \mu\text{m}$ ,  $d(v, 0,5) = 2,7 \mu\text{m}$ ,  $d(v, 0,9) = 9,2 \mu\text{m}$ .

## 20 Excipientes:

Se usó alfa-lactosa monohidratada disponible comercialmente como Capsulac® 60 (Meggie).

La fracción de interés, 212-355 micras se obtuvo por tamizado.

## 25 Se usó estearato de magnesio de origen vegetal que tenía un tamaño de partícula inicial con un MMD de menos de 10 micras.

## 30 Formulaciones

Se prepararon formulaciones de polvo seco que comprendían como portador partículas de alfa-lactosa monohidratada de 212-355 micras solas (gruesas) o recubiertas con estearato de magnesio (recubiertas).

## 35 Dichas partículas recubiertas se obtuvieron mezclando alfa-lactosa monohidratada con estearato de magnesio al 1% en un mezclador Turbula durante 4 horas.

Las fórmulas unitarias se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Concentración	Grueso 20 $\mu\text{g}/20 \text{ mg}$	Recubrimiento 20 $\mu\text{g}/20 \text{ mg}$
Lactosa 212-355	19,98 mg	19,77
Estearato de magnesio 1%	-	0,21
Compuesto de ensayo	0,020 mg	0,02 mg
Total	20 mg	20 mg

## 40 Las muestras de las mezclas fabricadas se llenaron en viales de vidrio y se almacenaron en condiciones estresantes (90°C, 60% de humedad relativa y 90°C, 75% de humedad relativa) en comparación con una muestra almacenada en condiciones de largo plazo (25°C, 60% de humedad relativa).

## 45 El cantidad en porcentaje del compuesto de prueba residual y del producto de degradación debido a la hidrólisis [(R)-1-hidroxi-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; el cloruro citado como CHF 5551.02] se determinó en las dos formulaciones mediante cromatografía líquida de rendimiento ultra alto (UPLC) en comparación con el ingrediente activo sin el portador (API).

## 50 Los resultados se presentan en las Tablas 2 y 3.

La variación del contenido de CHF 5551.2 con el tiempo también se gráfica en la Figura 2.

Tabla 2

Valores del compuesto prueba (%)	Portador	-	Grueso	Grueso	Recubierto	Recubierto
	Temperatura (°C)	25	90	90	90	90
	Humedad relativa (%)	60	60	75	60	75
Punto de control no.	Tiempo (días)					
0	0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

## ES 2 704 688 T3

1	2	99,9	99,9	100,0	100,0	100,0
2	4	99,9	99,8	99,8	99,98	99,9
3	7	99,9	99,7	99,5	99,8	99,6
4	9	99,9	99,6	99,5	99,8	99,6
5	11	99,9	99,5	99,4	99,8	99,6
6	14	100,0	99,3	99,3	99,8	99,5

Tabla 3

Valores de CHF 5551.02 (%)	Portador	-	Grueso	Grueso	Recubierto	Recubierto
	Temperatura (°C)	25	90	90	90	90
	Humedad relativa (%)	60	60	75	60	75
Punto de control no.	Tiempo (días)	60	60	75	60	75
0	0	0,08	0,08	0,08	0,07	0,07
1	2	0,20	0,27	0,25	0,24	0,26
2	4	0,29	0,38	0,43	0,39	0,37
3	7	0,24	0,56	0,66	0,44	0,63
4	9	0,28	0,56	0,74	0,47	0,66
5	11	0,29	0,74	0,81	0,51	0,66
6	14	0,23	0,90	0,87	0,52	0,80

5 Los resultados indican que la cantidad del producto de degradación debido a la hidrólisis aumenta al moverse desde un portador hecho de solo alfa-lactosa monohidratada a las partículas recubiertas.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de estearato de magnesio en formulaciones en polvo para inhalación que comprende partículas portadoras de alfa-lactosa monohidratada y un ingrediente activo que porta un grupo susceptible de hidrólisis seleccionado del grupo que consiste en carbonato, carbamato y éster, para inhibir o reducir la degradación química de dicho ingrediente activo, en el que las partículas portadoras tienen un diámetro en masa comprendido entre 80 y 500 micrones y donde el estearato de magnesio está presente en una cantidad comprendida entre 0,05 y 1,5% basado en el peso total del portador y recubre la superficie de las partículas portadoras hasta un grado superior al 60%.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad es de 0,1 a 1,0% p/p.
3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el diámetro en masa está comprendido entre 210 y 355 micras.
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas portadoras en un grado superior al 70%.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas portadoras en un grado de al menos el 80%.
6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ingrediente activo se selecciona de las clases que consisten en fármacos antimuscarínicos, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 y esteroides para inhalación.

Figura 1

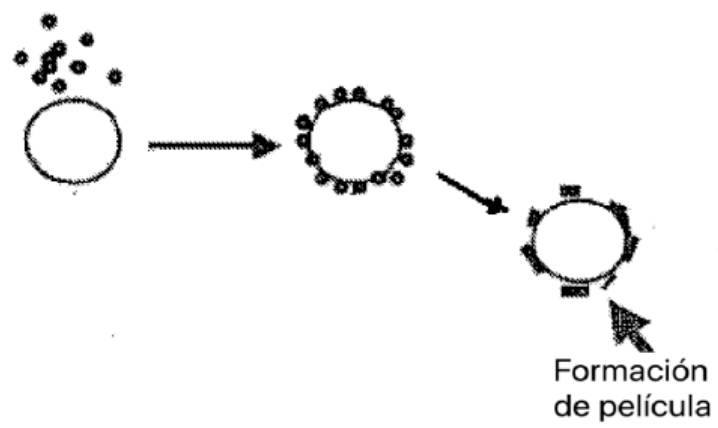


Figura 2

