

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 757**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/EP2013/077266**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096116**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13808056 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2934544**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende ciclesonida**

30 Prioridad:

**21.12.2012 EP 12199302**  
**25.10.2013 EP 13190393**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2019**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**  
**(100.0%)**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**AVEN, MICHAEL;**  
**ALBRECHT, BALAZS;**  
**FRANZMANN, BENJAMIN;**  
**HAUSMANN, MATTHIAS;**  
**LAMAR, JANINE y**  
**LANG, INGO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 706 757 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Formulación farmacéutica que comprende ciclesonida

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica de la sustancia activa ciclesonida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, según se indica en las reivindicaciones, en particular para el campo de la medicina veterinaria, más particularmente para el campo de la medicina equina. La invención se refiere además a un método para preparar una formulación farmacéutica de ciclesonida así como también un equipo de inhalación.

Información de antecedentes

Debido a la baja solubilidad en agua de glucocorticoides, estos se formulan normalmente como un sólido para aplicación oral o para inhalación. Los ejemplos incluyen tabletas que se administran oralmente para prednisolona o una formulación en polvo para inhalación por fuera de un inhalador de polvo seco (DPI) para budesonida.

Una publicación de K. Dietzel et al. (1 de enero de 2001, Progress in Respiratory Research Vol 31, páginas 91-93) describe la ciclesonida y su aplicación en estudios clínicos en pacientes humanos con asma. Este estudio describe además que la ciclesonida no se activa directamente, sino que la ciclesonida se encuentra actuando más bien como un profármaco, que necesita activarse primero mediante enterasas endógenas, que se presentan en el tejido pulmonar humano ("en el sitio").

Una publicación adicional sobre la ciclesonida, la solicitud de patente US2006/293293 (Muller Helgert et al., 28 de diciembre de 2006), se refiere al uso combinado de ciclesonida y salmeterol.

Una publicación adicional US2006/069073 (Pieper et al. del 30 de marzo de 2006) se refiere a composiciones que se basan en esteroides y sales de un anticolinérgico.

30 Otra publicación US2004/266869 (Montague et al. del 30 de diciembre de 2004) se refiere a composiciones que se basan en anticolinérgicos y ciclesonida.

Una publicación de J. Dauvillier et al. (1 de mayo de 2011, J. of Veterinary Internal Medicine, vol.25, Nro.3, páginas 549-557) describe la administración de fluticasona inhalada en caballos afectados por agitación. El estudio muestra que el tratamiento prolongado en caballos afectados por agitación con fluticasona inhalada en la dosificación terapéutica no tiene efecto detectable en los parámetros inmunológicos humorales y mediados por células, innatos y adquiridos que se estudian.

40 Sin embargo, las formas de glucocorticoides de dosificación oral tienen la desventaja de efectos laterales frecuentes en especial después de uso prolongado. Además, el tipo de inhalador DPI se acepta para humanos que pueden regular su respiración para respirar en el polvo a través de la pieza para la boca de un inhalador. Los animales, sin embargo, no pueden usar un inhalador como tal debido a que su respiración no puede coordinarse para inhalar un polvo por fuera de un DPI. Para aplicación a animales un inhalador presurizado de múltiples dosis (pMDI) o un inhalador de gotas acuosas/etanólicas (resultaría más conveniente, ya que la formulación líquida en tales inhaladores se aerosoliza mediante una fuente de energía tal como un refrigerante o un resorte. Resulta posible formular un glucocorticoide para un pMDI o un inhalador de gotas acuosas/etanólicas al producir una solución con un cosolvente farmacéuticamente aceptable tal como etanol. Una formulación como tal para uso en un pMDI es Alvesco® para uso humano. La formulación de Alvesco® es una solución de ciclesonida en una mezcla de etanol y refrigerante (hidrofluoroalcanos).

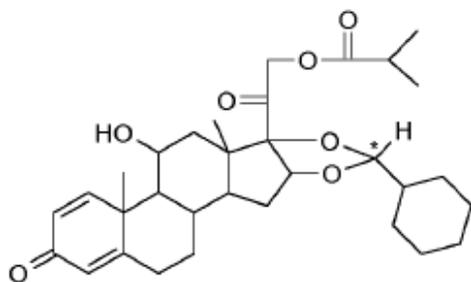
50 Un ejemplo para una formulación de ciclesonida que contiene propelente se divulga en el documento US2007/134165A1 (Wurst et al., 14 de junio de 2007), que describe una formulación de aerosol que comprende ciclesonida y un propelente de hidrofluorocarburo y, de manera adicional, etanol como cosolvente.

55 Sin embargo, el uso de hidrofluoroalcanos como un refrigerante tiene desventajas. Se ha demostrado que los hidrofluoroalcanos degradan el ozono en la atmósfera. Por lo tanto, sería conveniente desarrollar una formulación de un glucocorticoide que puede aerosolizarse pero que no contiene un hidrofluoroalcano.

60 Una formulación de aerosol para inhalación que se encuentra exento de hidrofluoroalcano se describe en, por ejemplo, el documento US2012/058980 (Radau et al., 8.3.2012). El documento US2012/058980 describe una formulación que comprende ciclesonida en combinación con otras sustancias activas, al menos, un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico, de manera opcional, excipientes farmacológicamente aceptables y/o solventes adicionales, en la que dicha formulación es una solución etanólica o una solución que contiene una mezcla de etanol y agua.

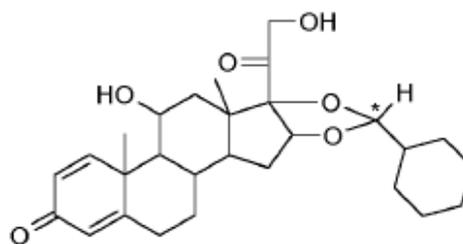
65 Breve descripción de la invención

En la presente se divulga una formulación (medicamento) farmacéutica que comprende o contiene como sustancia activa uno o más compuestos de la fórmula I o II, preferiblemente la fórmula I, más preferiblemente el enantiómero R de la fórmula I



ciclesonida

Fórmula I (ciclesonida)



des-ciclesonida

Fórmula II (des-ciclesonida)

5 de manera opcional en la forma de los tautómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos de estos, al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, de manera opcional, excipientes y/o solventes farmacéuticamente aceptables adicionales, según la cual dicha formulación es preferiblemente una formulación líquida que contiene como solvente etanol o una mezcla de agua y etanol, preferiblemente una solución etanólica para inhalación, preferiblemente para uso veterinario, preferiblemente con un dispositivo inhalador (para equino). "Etanólico" se refiere en este contexto a mezclas de etanol y agua así como también a etanol puro.

La presente invención se refiere a una formulación (medicamento) farmacéutica de ciclesonida que comprende o contiene

(i) la sustancia activa ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, preferiblemente en la forma del enantiómero R,

(ii) al menos un ácido farmacológicamente aceptable,

en la que dicha formulación es una solución etanólica o una solución que contiene una mezcla de etanol y agua, y en la que  $-\log_{10}[\text{H}^+]$  se encuentra dentro del rango de 4,0 a 4,6, y

en la que la formulación farmacéuticamente aceptable de ciclesonida sigue a continuación:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7 – 3,1 g/100 mL
Ácido clorhídrico	ad $[\text{H}^+] = 10^{-3.5}$ a $10^{-5}$ mol/L
90% V/V de etanol/agua	ad 100 mL

El valor de pH de una solución acuosa se define como  $-\log_{10}[\text{H}^+]$ , donde  $[\text{H}^+]$  representa la actividad de iones hidrógeno que corresponde a la concentración molar en soluciones diluidas. El valor de pH de una formulación líquida etanólica no se define claramente. Por esta razón, un valor de pH "aparente" para soluciones etanólicas se define en la presente invención como  $\text{pH}_{\text{app}} = -\log_{10}[\text{H}^+]$ . El valor de  $\text{pH}_{\text{app}}$  y la concentración de iones hidrógeno,  $[\text{H}^+]$ , que refleja la fuerza iónica, se correlacionan de manera inversa. Valor de  $\text{pH}_{\text{app}}$  alto  $\leftrightarrow$  valor bajo para  $[\text{H}^+]$ . En este texto,  $\text{pH}_{\text{app}}$  se refiere a  $-\log_{10}[\text{H}^+]$  y no al valor que se mide con un electrodo de pH tal como para soluciones acuosas.

Para formulaciones etanólicas de ciclesonida, se ha demostrado de manera sorprendente que resulta ventajosa la configuración de  $\text{pH}_{\text{app}}$  dentro del rango de 4,0 a 4,6. Identificar un  $\text{pH}_{\text{app}}$  apropiado en una formulación líquida etanólica que comprende ciclesonida resulta un desafío. Por un lado, la estabilidad de la ciclesonida resulta mejor a valores de pH más elevados (más neutral). Sin embargo, por otro lado, el pH no debería ser demasiado alto debido a que a valores de  $[\text{H}^+]$  bajos, cantidades pequeñas de contaminantes y productos de descomposición ya pueden generar un cambio relativamente grande en cuanto al  $\text{pH}_{\text{app}}$ . Además, el uso de un regulador para formulaciones que

pueden inhalarse resulta inconveniente debido a la administración de componentes del regulador a los pulmones y la posibilidad de que los componentes del regulador formen un residuo en el inhalador que puede afectar las características de aspersión del aerosol. De manera sorprendente, el rango de  $pH_{app}$  de 4,0 a 4,6 permite una formulación etanólica de ciclesonida donde la ciclesonida resulta químicamente estable y el valor de  $pH_{app}$  permanece estable. La adición del regulador no es necesaria para crear la formulación ventajosa de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, dicha formulación es una solución para inhalación. Términos equivalentes son formulación que puede inhalarse en una formulación en la forma de un inhalante. En la presente invención, la formulación se encuentra en una formulación líquida, preferiblemente una formulación etanólica, que puede aerosolizarse para facilitar su inhalación. En un aspecto adicional, la formulación líquida es parcialmente etanólica y parcialmente acuosa. En la presente invención, la formulación líquida comprende uno o más de los solventes agua, y etanol. En la presente invención, la formulación líquida comprende / consiste de una mezcla de agua y etanol, por ejemplo, 10% V/V acuosa y 90% V/V etanólica. En la presente invención, el solvente de la formulación química comprende una mezcla de etanol y agua, según la cual la proporción de etanol es del 90% V/V de etanol. En un aspecto específico de la presente invención, la formulación (solución para inhalación) de ciclesonida sigue a continuación:

Tabla 1:

Ingrediente	concentración [g/100 mL]
Ciclesonida	3,0
HCl 0,1 M [mL]	0,0424
[H <sup>+</sup> ] [μmol/L]	31,6
$pH_{app}$	4,5
Masa de etanol [g]	68,8
Masa de agua [g]	11,5

Para la solución que se indica en la tabla anterior se demostró que la densidad era de 0,83 g/mL. Se agregó más HCl del necesario para alcanzar que  $-\log_{10}[H^+] = 31,6 \mu\text{mol/L}$  en agua desmineralizada sola debido a la capacidad reguladora de la ciclesonida. Se demostró que esta capacidad reguladora =  $-3,6 \mu\text{mol} / \text{g}$  de ciclesonida, a saber, para 3,0 g de ciclesonida, se necesitan agregar  $10,8 \mu\text{mol/L}$  extra de  $[H^+]$  para alcanzar el valor de  $31,6 \mu\text{mol/L}$ . Eso significa que la cantidad de HCl (0,1 M) que se necesita para 100 mL con el fin de alcanzar  $pH_{app} = 4,5$  es  $0,0316 \text{ mL} + 0,0108 \text{ mL} = 0,0424 \text{ mL}$ .

En la presente invención la formulación farmacéutica de ciclesonida comprende / contiene

- (i) la sustancia activa ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
- (ii) al menos un ácido farmacológicamente aceptable,

en la que dicha formulación es una solución etanólica o una solución que contiene una mezcla de etanol y agua, y en la que  $-\log_{10}[H^+]$  se encuentra dentro del rango de 4,0 a 4,6, y

en la que la formulación farmacéuticamente aceptable de ciclesonida (solución para inhalación) sigue a continuación:

Tabla 2:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7 – 3,1 g/100 mL
Ácido clorhídrico	ad $[H^+] = 10^{-3.5}$ a $10^{-5} \text{ mol/L}$
90% V/V de etanol/agua	ad 100 mL

La concentración de iones hidrógeno  $[H^+]$  puede medirse, por ejemplo, mediante valoración potenciométrica.

Un aspecto adicional de la presente invención consiste en la aplicación de la formulación líquida de acuerdo con la presente invención usando un dispositivo inhalador, tal como el inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles. El inhalador Respimat® se divulga por ejemplo, en WO 97/12687. A pesar de que este inhalador se comercializa actualmente por Boehringer Ingelheim para aplicación humana como un inhalador de gotas acuosas para uso con soluciones acuosas (Spiriva® Respimat®, Combivent® Respimat®, Berodual® Respimat®), este inhalador puede usarse de manera ventajosa para producir los aerosoles que pueden inhalarse / inhalantes de soluciones etanólicas que se pueden inhalar de acuerdo con la invención. La dosis de sustancia activa que se entrega ex inhalador Respimat® puede calcularse a partir de:

- la concentración de sustancia activa en la formulación química (solución para inhalación) [ $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ],
- el “volumen que se entrega”, que se define como el volumen de líquido expulsado a partir del inhalador Respimat® por actuación [ $\mu\text{L}$ ]. El volumen que se entrega ex inhalador Respimat® demostró ser de aproximadamente 11  $\mu\text{L}$  por actuación,

de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis } [\mu\text{g}] = \text{Concentración } [\mu\text{g} / \mu\text{L}] \cdot \text{Volumen que se entrega } [\mu\text{L}]$$

En un aspecto específico de la presente invención, la formulación (medicamento) farmacéutica se administra al paciente mediante un dispositivo inhalador, preferiblemente a un paciente equino, más preferiblemente a un caballo. Para la aplicación en caballos, altas dosis y, de este modo, formulaciones altamente concentradas constituyen un requisito previo. Debido a la baja solubilidad de la ciclosonida, en especial en agua, así como también la baja estabilidad química de la ciclosonida en ciertos valores de  $\text{pH}_{\text{app}}$ , esto constituye un desafío, en especial en una formulación etanólica.

Preferiblemente dicho inhalador comprende: (a) un inhalador de gotas acuosas/etanólicas tal como el inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles y (b) un adaptador para uso en equinos. En otro aspecto específico de la presente invención, la formulación (medicamento) farmacéutica es una formulación parcialmente/principalmente etanólica y se administra mediante un dispositivo inhalador (equinos).

La invención se refiere además a un método para preparar una formulación (medicamento) farmacéutica de ciclosonida que comprende las siguientes etapas (a.) Disolver ciclosonida en un solvente que comprende etanol y agua, (b.) agregar una cantidad fija de ácido clorhídrico (HCl) a la formulación en el proceso de producción, preferiblemente como una solución 0,1 a 1,0 molar para alcanzar un valor de  $-\log_{10}[\text{H}^+]$  dentro del rango de 4,0 a 4,6. Para formulaciones que se especifican para tener un cierto valor de pH, de acuerdo con el estado de la técnica anterior el ácido se agrega normalmente de manera lenta (se valora) a la solución hasta que se alcanza el valor de pH diana según se mide mediante un electrodo de pH. El proceso de la presente invención resulta más simple debido a que una cantidad fija de un ácido fuertemente disociado (por ejemplo, HCl) se agrega al recipiente de producción y no se necesita valoración. La concentración de iones  $\text{H}^+$  [ $\text{H}^+$ ] puede revisarse, si resulta necesario, usando valoración potenciométrica.

La invención se refiere además a un producto que se produce mediante el proceso anterior así como también a un equipo de inhalación que consiste de una formulación (medicamento) farmacéutica de acuerdo con la presente invención, un dispositivo inhalador (equinos), preferiblemente un inhalador presurizado de dosis calibrada o un inhalador de gotas acuosas/ etanólicas tal como el inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles adecuado para nebulizar esta formulación (medicamento) farmacéutica, un adaptador para uso en equinos, y, de manera opcional, un prospecto informativo (etiqueta adjunta) o información e indicación de uso.

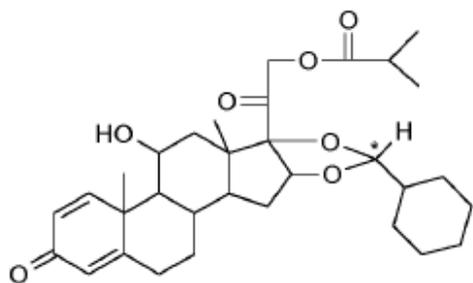
Descripción detallada de la invención

Antes de describir los diversos aspectos de la presente invención, deberá tenerse en cuenta que, según se usa en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, y “la”, incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “una preparación” incluye una pluralidad de tales preparaciones, la referencia al “transportador” constituye una referencia a uno o más transportadores y equivalentes de este que se conocen por aquellos capacitados en el estado de la técnica, y así sucesivamente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado según se comprende comúnmente por una persona de capacidad ordinaria en el estado de la técnica a la que esta invención pertenece. Todos los rangos y valores dados pueden variar del 1 al 5 % a menos que se indique lo contrario o se conozca de otro modo por la persona capacitada en el estado de la técnica, por lo tanto, el término “aproximadamente” se omitió de la descripción. A pesar de que cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes con respecto a aquellos que se describen en la presente pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos, dispositivos, y materiales preferidos se describen a continuación. Todas las publicaciones que se mencionan en la presente se incorporan en la presente a modo de referencia con el fin de describir y divulgar las sustancias, excipientes, transportadores, y metodologías

según se informan en las publicaciones que podrían usarse en conexión con la invención. No se debe interpretar nada en la presente como una declaración con respecto a que la invención no tiene capacidad de adelantar tal divulgación en virtud de una invención anterior. Los términos que no se definen específicamente en la presente deberían recibir los significados que una persona capacitada en el estado de la técnica les otorgaría en vista de la divulgación y el contexto. Según se usa en la especificación, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica y las siguientes convenciones se adhieren.

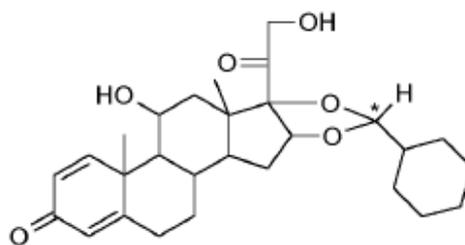
El término "ciclesonida" ((11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-16,17-[[*(R)*-Ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>, Mr = 540,7 g/mol) se conoce bien en el estado de la técnica y se refiere /describe un glucocorticoide que se usa para tratar asma y rinitis alérgica en humanos. Se comercializa para aplicación en humanos bajo el nombre de marca Alvesco® para asma y Omnaris®/Omniair® para fiebre del heno en los EE.UU y Canadá. La ciclesonida es un profármaco. Se transforma en el metabolito activo C21 -C21-desisobutirilciclesonida (= des-ciclesonida) mediante hidrólisis por esterasas intracelulares en el pulmón. La ciclesonida es un glucocorticoide no halogenado que existe predominantemente en la forma de un enantiómero R.

Fórmula I



ciclesonida

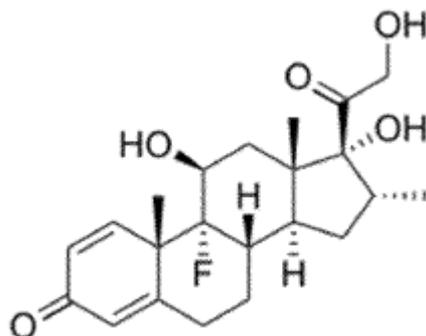
Fórmula II



des-ciclesonida

La naturaleza de profármaco de ciclesonida resulta una ventaja para la formulación (medicamento) farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Se ha demostrado que el metabolito activo (C21 -C21-desisobutirilciclesonida) se genera únicamente en las vías respiratorias de humanos u otros mamíferos tales como equinos. El profármaco ciclesonida tiene que activarse mediante enzimas especiales en los tejidos de las vías respiratorias con el fin de generar C21 -C21-des-isobutirilciclesonida, que constituye la molécula efectiva. Por lo tanto, incluso si se degluten grandes cantidades de ciclesonida durante el tratamiento con aerosol, la naturaleza de profármaco de la ciclesonida y la dependencia de la conversión enzimática específica en el pulmón para generación del compuesto activo C21 -C21-des-isobutirilciclesonida aseguran que el efecto de la ciclesonida se relaciona solo con respecto a las vías respiratorias y no al organismo entero de los caballos. Esto se denomina también como un efecto tópico de la ciclesonida. En cambio, el tratamiento del estado de la técnica con dexametasona u otras sustancias como fluticasona conducen a una exposición sistémica del metabolito activo, lo que conduce a un extenso perfil de efectos colaterales cuando se administran estas otras formulaciones del estado de la técnica anterior, por ejemplo, Dexabene® para dexametasona dihidrogenofosfato disódico como una solución inyectable; o Viani® Discus® para propionato de fluticasona o Pulmicort® Turbohaler® para budesonida) como polvos para inhalación).

El término "dexametasona" se conoce bien en el estado de la técnica y se refiere/ describe un miembro sintético potente de la clase glucocorticoide de fármacos esteroideos. Actúa como un antiinflamatorio e inmunosupresor. Cuando se ingiere oralmente, resulta 27 veces más potente en comparación con la hormona cortisol de origen natural y 7 veces más potente que la prednisona.



Dexametasona

Según se usa en la presente, el término “profármaco” se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce su efecto después de procesos metabólicos dentro del organismo que lo convierten en una forma activa o que puede usarse, o (ii) una sustancia que genera un metabolito farmacológicamente activo a pesar de no ser activo en sí mismo (a saber, un precursor inactivo).

Los términos “profármaco” o “derivado de profármaco” se refieren a un derivado que se une de manera covalente, transportador o precursor del compuesto original o sustancia de fármaco activa que se somete a al menos alguna biotransformación con anterioridad a exhibir su efecto(s) farmacológico. Tales profármacos tienen ya sea grupos que pueden cortarse metabólicamente o, de otro modo, grupos convertibles y se transforman rápidamente in vivo para dar como resultado el compuesto original, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o mediante activación por oxidación como en el caso de grupos tioéter. Los profármacos más comunes incluyen ésteres y amidas análogas a los compuestos originales. El profármaco se formula con los objetivos de estabilidad química mejorada, aceptación del paciente mejorada y cumplimiento, biodisponibilidad mejorada, duración de acción prolongada, selectividad orgánica mejorada, formulación mejorada (por ejemplo, hidrosolubilidad mejorada), y/o efectos laterales reducidos (por ejemplo, toxicidad). De manera general, los profármacos por sí mismos tienen actividad biológica débil o ninguna y son estables en condiciones ordinarias. Normalmente, los profármacos pueden prepararse de manera sencilla a partir de compuestos originales usando métodos que se conocen en el estado de la técnica.

El término “equino” se refiere o corresponde a la familia Equidae, que incluye los caballos, burros, y cebras, preferiblemente caballos. De manera adicional, el término “equino” abarca además híbridos de miembros de la familia Equidae (por ejemplo, mulas, burdéganos, etc.)

El término “paciente” o “sujeto” abarca mamíferos tales como primates incluyendo humanos. El término “paciente” o “sujeto” según se usan en la presente se refiere específicamente a equinos tales como caballos, tales como caballos, en especial, caballos que sufren de enfermedades en las vías respiratorias (en particular, enfermedades pulmonares).

El término “derivado farmacéuticamente aceptable de este” se refiere pero sin limitación a sales farmacéuticamente aceptables, derivados, metabolitos o profármacos de un fármaco. Los derivados según se usan en la presente incluyen pero sin limitación, cualquiera de las formas de hidrato, solvatos, isómeros, enantiómeros, racematos, conglomerado racémico y similares del compuesto a elección. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien en el estado de 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 bencensulfónico y ácido toluenosulfónico.

El término “formulación (medicamento) o solución farmacéutica” se refiere a preparaciones no presurizadas de dosis calibradas para inhalación, que son soluciones, suspensiones, o emulsiones para uso con inhaladores que convierten líquidos en aerosoles usando inyectores líquidos únicos o múltiples, vibración ultrasónica u otros métodos. El volumen de líquido para convertir en un aerosol se calibra previamente o se calibra mediante el inhalador de manera tal que la dosis que se entrega a partir del inhalador puede inhalarse con 1 o más aspiraciones.

#### Administración

Formas adecuadas para “administración” son, por ejemplo, inhalación, administración parenteral u oral.

En la administración específica mediante el inhalador Respimat®, el contenido de la ciclesonida farmacéuticamente efectiva debería encontrarse dentro del rango a partir del 0,1 al 5% m/V, preferiblemente, del 0,7 al 3,1% m/V o del

1,0 al 3,1% m/V de la composición total, a saber, en cantidades que resultan suficientes para alcanzar el rango de dosis que se especifican a continuación.

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

10 En particular se prefiere que la ciclesonida se administre mediante inhalación/ex inhalador, preferiblemente se administra una o dos veces por día. Se pueden obtener formulaciones adecuadas al, por ejemplo, mezclar ciclesonida con excipientes que se conocen, por ejemplo, agua, solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol). Para una formulación líquida, se pueden agregar excipientes adicionales, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido cítrico para ajustar la concentración de [H<sup>+</sup>].

15 En especial se prefiere que la ciclesonida se administre mediante/por un inhalador de gotas acuosas/etanólicas, por ejemplo, el inhalador Respimat®, u otro dispositivo para inhalación usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles. Preferiblemente, la formulación farmacéutica que comprende ciclesonida se administra una o dos veces por día. Con este propósito, la ciclesonida tiene que encontrarse disponible en una solución líquida que resulta adecuada para el inhalador.

20 El solvente en la formulación líquida (solución para inhalación) comprende una mezcla de agua y etanol. En la presente invención, el solvente en la formulación líquida (solución para inhalación) comprende una mezcla de 90% V/V de etanol y 10% V/V de agua.

25 En la presente invención, el solvente en la formulación líquida (solución para inhalación) comprende una mezcla de etanol y agua, según la cual la proporción de etanol es 90% V/V de etanol. En la presente invención la formulación farmacéutica de ciclesonida comprende/contiene

30 (i) la sustancia activa ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,

(ii) al menos un ácido farmacológicamente aceptable,

35 en la que dicha formulación es una solución etanólica o una solución que contiene una mezcla de etanol y agua, y en la que  $-\log_{10}[H^+]$  se encuentra dentro del rango de 4,0 a 4,6, y

en la que la formulación farmacéuticamente aceptable de ciclesonida sigue a continuación:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7 – 3,1 g/100 mL
Ácido clorhídrico	ad [H <sup>+</sup> ] = 10 <sup>-3.5</sup> a 10 <sup>-5</sup> mol/L
90% V/V de etanol/agua	ad 100 mL

40 La concentración de iones hidrógeno [H<sup>+</sup>] puede medirse, por ejemplo, mediante valoración potenciométrica.

45 Un aspecto adicional de la presente invención consiste en la aplicación de la formulación líquida (solución para inhalación) usando el inhalador Respimat® u otro dispositivo para inhalación que se basa en la tecnología Respimat® generadora de aerosoles. Este inhalador se divulga., por ejemplo, en WO 97/12687. Este inhalador puede usarse de manera ventajosa para producir los aerosoles que puede inhalarse de acuerdo con la invención. La dosis de sustancia activa que se entrega ex inhalador Respimat® puede calcularse a partir de:

- la concentración de sustancia activa en la formulación líquida [ $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ],
- el “volumen que se entrega”, que se define como el volumen de líquido que se expulsa a partir del inhalador Respimat® por actuación [ $\mu\text{L}$ ]. El volumen que se entrega ex inhalador Respimat® demostró ser de aproximadamente 11  $\mu\text{L}$  por actuación,

de acuerdo con la siguiente fórmula:

55 
$$\text{Dosis } [\mu\text{g}] = \text{Concentración } [\mu\text{g} / \mu\text{L}] \cdot \text{Volumen que se entrega } [\mu\text{L}]$$

En un aspecto adicional de la presente invención, la composición se administra al paciente mediante un dispositivo inhalador (equinos). El dispositivo inhalador (equinos) comprende/consiste preferiblemente del inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles, y otras partes para adaptar el inhalador para uso en equinos. En un aspecto preferido la composición es una formulación parcialmente etanólica y se administra mediante un dispositivo inhalador (equinos). La dosis que se emite mediante el dispositivo inhalador (equinos) puede ser ligeramente más baja que la dosis del inhalador ex Respimat®.

El inhalador Respimat® es una forma específica de un inhalador de gotas acuosas/etanólicas. Pueden usarse otros inhaladores de gotas acuosas/etanólicas. La concentración de ciclesonida contenida en la solución en el dispositivo para inhalación varía del 0,7 al 3,1% m/V.

La presente invención se refiere a una formulación (medicamento) farmacéutica de ciclesonida que comprende/contiene (i) ciclesonida como sustancia activa o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, de manera opcional en la forma de los tautómeros, enantiómeros, mezclas de los enantiómeros, racematos, solvatos o hidratos de estos, (ii) al menos un ácido farmacológicamente aceptable, según la cual dicha formulación es una solución etanólica o una solución que contiene una mezcla de etanol y agua, y

en la que  $-\log_{10}[\text{H}^+]$  se encuentra dentro del rango de 4,0 a 4,6, y

en la que la formulación farmacéuticamente aceptable de ciclesonida sigue a continuación:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7 – 3,1 g/100 mL
Ácido clorhídrico	ad $[\text{H}^+] = 10^{-3.5}$ a $10^{-5}$ mol/L
90% V/V de etanol/agua	ad 100 mL

En la presente invención la proporción de etanol (solvente que consiste de una) en la mezcla de etanol y agua es del 90% V/V. En un aspecto específico de la presente invención, dicha formulación es una solución para inhalación. En la presente invención la sustancia activa es ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, preferiblemente en la forma del enantiómero R, en una concentración de 0,7 – 3,1 g/100 mL, preferiblemente en una concentración de 3 g/100 mL.

Se divulga en la presente que el ácido farmacológicamente aceptable puede seleccionarse a partir de los ácidos inorgánicos, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico o a partir de los ácidos orgánicos ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido bencensulfónico. Se divulga además en la presente que el ácido farmacológicamente aceptable puede seleccionarse a partir de los ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico.

En un aspecto específico de la presente invención la formulación se administra mediante un dispositivo inhalador (equinos).

La invención comprende además un método para preparar una formulación (medicamento) farmacéutica de ciclesonida que comprende las siguientes etapas:

- (a) Disolver ciclesonida en un solvente que comprende etanol y agua,
- (b) Agregar una cantidad fija de ácido clorhídrico (HCl), preferiblemente como una solución 0,1 a 1,0 molar para alcanzar un valor de  $-\log_{10}[\text{H}^+] = 4,0$  a 4,6.

En un aspecto específico del método de acuerdo con la presente invención, la proporción de etanol en el solvente de la etapa (a) se encuentra dentro del rango del 85-100% V/V, preferiblemente del 90-95% V/V, y lo más preferiblemente la proporción de etanol en el solvente de la etapa (a) es del 90% V/V de etanol. Preferiblemente la ciclesonida se disuelve primero en etanol. Esto puede lograrse ya sea agregando ciclesonida en etanol en un recipiente o pesando primero la cantidad apropiada de ciclesonida en el recipiente y agregando luego etanol. La cantidad de agua que se necesita para alcanzar la composición de solvente diana se agrega luego. Por lo tanto, en un aspecto específico de la presente invención, la ciclesonida se disuelve primero en etanol y la cantidad de agua que se necesita para alcanzar la composición de solvente diana se agrega luego. En un aspecto específico adicional del método de acuerdo con la presente invención, el método comprende las etapas adicionales:

- (c) Mezclar hasta que se forme una solución homogénea,

(d) De manera opcional, filtrar la solución, preferiblemente a través de uno o más filtros con un tamaño de poro de un máximo de 1,0  $\mu\text{m}$  para, al menos, uno de los filtros, lo más preferiblemente de un máximo de 0,2  $\mu\text{m}$ ,

5 (e) De manera opcional, disponer de la solución para relleno de recipientes.

Dichos recipientes resultan preferiblemente apropiados para almacenamiento prolongado y/o para uso con el dispositivo inhalador apropiado (tal como, por ejemplo, el inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles). En un aspecto específico de la presente invención, el dispositivo inhalador es un dispositivo inhalador para equinos, que comprende/consiste preferiblemente del inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles, y otras partes para adaptar el inhalador para uso en equinos.

15 La presente invención se refiere además a una formulación (medicamento) farmacéutica de ciclesonida que se obtiene mediante un método de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se refiere además a un equipo de inhalación que consiste de una formulación (medicamento) farmacéutica de acuerdo con la presente invención, un dispositivo inhalador (equinos), preferiblemente un inhalador presurizado de dosis calibrada o un inhalador de gotas acuosas/etanólicas tal como el inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles adecuado para nebulizar esta formulación (medicamento) farmacéutica, un adaptador para uso en equinos, y, de manera opcional, un prospecto informativo (etiqueta adjunta) o información e indicación de uso.

**Ejemplos**

25 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera adicional la presente invención; pero estos no deberían interpretarse como una limitación del alcance de la invención que se divulga en la presente.

Ejemplo 1 (formulaciones de ciclesonida)

30 La monopreparación de ciclesonida se formula como una solución para inhalación que sigue a continuación:

Tabla 1:

Ingrediente	concentración [g/100 mL]
Ciclesonida	3,0
HCl 0,1 M [mL]	0,0424
c [H <sup>+</sup> ] [ $\mu\text{mol/L}$ ]	31,6
<i>pH<sub>app</sub></i>	4,5
Masa de etanol [g]	68,8
Masa de agua [g]	11,5

35 La densidad que se midió de la solución anterior a 20 °C es 0,83 g/mL.

Otra monopreparación de ciclesonida se formula como una solución para inhalación que sigue a continuación

40 Tabla 2:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7 – 3,1 g/100 mL
Ácido clorhídrico	ad [H <sup>+</sup> ] = 10 <sup>-3.5</sup> a 10 <sup>-5</sup> mol/L
90% V/V de etanol/agua	ad 100 mL

donde la concentración de iones hidrógeno [H<sup>+</sup>] puede medirse, por ejemplo, mediante valoración potenciométrica.

## ES 2 706 757 T3

Ejemplo 2 (método para preparar formulación de ciclesonida)

Una formulación de ciclesonida (solución para inhalación) se prepara como sigue a continuación:

- 5 1. 30 g de ciclesonida se pesan en un recipiente de 2L
2. Se agregan 687,5 g de etanol (>99,9% de pureza). La mezcla se agita hasta que la ciclesonida se disuelve y se forma una solución homogénea.
- 10 3. Se agregan lentamente 114,7 g de agua purificada. La mezcla se agita hasta que se forma una solución homogénea.
- 15 4. Se agregan 0,424 mL de ácido clorhídrico (0,1 M). La mezcla se agita hasta que se forma una solución homogénea.
5. La solución resultante se filtra a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$  usando presión de nitrógeno.
- 20 6. La solución que se filtra se dispone para relleno de cartuchos adecuados para el inhalador Respimat®.

El volumen que se define de HCl muestra de manera sorprendente una buena correlación entre  $\text{pH}_{\text{app}}$  (diana) y  $\text{pH}_{\text{app}}$  (valoración).

**REIVINDICACIONES**

1. Formulación farmacéutica de ciclesonida que comprende/que contiene

- 5 (i) la sustancia activa ciclesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta,
- (ii) al menos un ácido farmacológicamente aceptable,

10 en la que dicha formulación es una solución etanólica o una solución que contiene una mezcla de etanol y agua, y en la que  $-\log_{10}[H^+]$  se encuentra dentro del rango de 4,0 a 4,6, y

en la que la formulación farmacéuticamente aceptable de ciclesonida sigue a continuación:

Ingrediente	Contenido
Ciclesonida	0,7 – 3,1 g/100 mL
Ácido clorhídrico	ad $[H^+] = 10^{-3.5}$ a $10^{-5}$ mol/L
90% V/V de etanol/agua	ad 100 mL

15 2. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha formulación es una solución para inhalación.

3. Formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la formulación se administra mediante un dispositivo inhalador (equinos).

20 4. Método para preparar la formulación farmacéutica de ciclesonida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas

- 25 a. Disolver ciclesonida en un solvente que comprende etanol y agua,
- b. Agregar una cantidad fija de ácido clorhídrico (HCl), preferiblemente como una solución 0,1 a 1,0 molar para alcanzar un valor de  $-\log_{10}[H^+]$  dentro del rango de 4,0 a 4,6.

30 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la proporción de etanol en el solvente de la etapa a) es del 90% V/V de etanol.

6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que la ciclesonida se disuelve primero en etanol y la cantidad de agua que se necesita para alcanzar la composición de solvente diana se agrega luego.

35 7. El método de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6, que comprende las etapas adicionales:

- c. Mezclar hasta que se forme una solución homogénea,
- 40 d. De manera opcional, filtrar la solución, preferiblemente a través de uno o más filtros con un tamaño de poro de un máximo de 1,0  $\mu$ m para, al menos, uno de los filtros, lo más preferiblemente de un máximo de 0,2  $\mu$ m,
- e. De manera opcional, disponer la solución para relleno de contenedores apropiados para almacenamiento prolongado y para uso con el dispositivo apropiado.

45 8. Formulación farmacéutica de ciclesonida que se obtiene mediante un método de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 7.

50 9. Equipo de inhalación que consiste de una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 u 8, un dispositivo inhalador (equinos), preferiblemente un inhalador presurizado de dosis calibrada o un inhalador de gotas acuosas/etanólicas tal como el inhalador Respimat® u otro inhalador usando la tecnología Respimat® generadora de aerosoles adecuado para nebulizar esta formulación farmacéutica, un adaptador para uso en equinos, y, de manera opcional, un prospecto informativo o información e indicación de uso.