



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 844**

51 Int. Cl.:
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03789217 .1**
96 Fecha de presentación : **11.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1572217**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Medicamento de combinación de R,R-formoterol y ciclesonida.**

30 Prioridad: **12.12.2002 EP 02027797**
13.02.2003 DE 103 06 213

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Dietzel, Klaus;**
Marx, Degenhard;
Müller, Helgert y
Weimar, Christian

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 312 844 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

Medicamento de combinación de R,R-formoterol y ciclesonida.

5 Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a una nueva preparación de combinación para la terapia de las enfermedades de las vías respiratorias.

10 Antecedentes técnicos conocidos

En el documento DE-A 4129535 se describen diversos glucocorticoides nuevos, entre otros también el compuesto activo ciclesonida. La combinación de glucocorticoides seleccionados con β_2 -simpatomiméticos específicos se describe en diversas Solicitudes de Patentes (por ejemplo, EP 0416950, EP 0416951, WO 93/11773 o DE-A-19541689). El documento WO 01/89492 se refiere a una formulación en polvo estable que comprende formoterol, un glucocorticosteroide, y un vehículo o diluyente, para uso en el tratamiento de las enfermedades respiratorias.

Descripción de la invención

20 El objeto de la presente invención fue obtener un antiasmático para ser administrado localmente, el cual satisface las siguientes condiciones:

- buena acción local (tópica)
- 25 - falta de efectos sistémicos (secundarios)
- baja biodisponibilidad oral
- resolución rápida del broncoespasmo
- 30 - buena acción antiinflamatoria
- buena adecuación para la terapia a largo plazo
- 35 - influencia favorable sobre la hiperreactividad bronquial.

Ahora se ha encontrado que un medicamento que contiene el compuesto activo ciclesonida y R,R-formoterol, en combinación fija y junto con excipientes o vehículos habituales, en una forma de administración adecuada para la administración inhalada por medio de un inhalador de polvo, y en el que el compuesto activo R,R-formoterol está presente en forma de una sal con un ácido, y en el que el ácido es ácido fumárico o ácido tartárico, satisface las condiciones mencionadas anteriormente de manera sobresaliente.

La ciclesonida es la DCI para un compuesto activo que tiene el nombre químico [11 β ,16 α -(R)]-16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona. La ciclesonida y su preparación se describen en el documento DE-A 4129535. Según la invención, el nombre ciclesonida también incluye solvatos de ciclesonida. Según la invención, se entiende que el nombre "ciclesonida" significa no sólo el epímero R puro del compuesto [11 β ,16 α]-16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, sino también las mezclas de los epímeros R/S en cualquier relación de mezclado deseada (esto es, los compuestos [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona y [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona), prefiriéndose aquellas que consisten esencialmente en epímeros R. Según la invención, "que consisten esencialmente en epímeros R" significa que la proporción de los epímeros S en la mezcla es menor o igual a 5%, preferiblemente menor o igual a 1%.

55 El R,R-formoterol está presente en el medicamento según la invención como sal con un ácido seleccionado de ácido fumárico y ácido tartárico.

Preferiblemente, se puede mencionar el fumarato de R,R-formoterol, de forma particularmente preferible en forma del dihidrato.

60 El formoterol es el compuesto químico N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-fenil]formamida. El formoterol puede existir en forma de diversos estereoisómeros. Según la invención, la sal de R,R-formoterol también puede incluir mezclas de diversos estereoisómeros de formoterol. Tales mezclas consisten esencialmente en R,R-formoterol. Según la invención, "que consisten esencialmente en R,R-formoterol" significa que la proporción de R,R-formoterol en la mezcla de los estereoisómeros de formoterol es mayor o igual a 95%, preferiblemente mayor o igual a 99%. Los estereoisómeros de formoterol se describen, por ejemplo, en los documentos WO 98/21175, WO 99/17754, US 6068833 y US 5795564. Los documentos US 6268533, US 6472563 y WO 00/21487 se refieren a una sal específica de R,R-formoterol, la sal de L-tartrato de formoterol. El documento WO 01/89491 se

ES 2 312 844 T3

refiere a un nuevo procedimiento de micronización para fabricar una formulación estable para formoterol y un vehículo/diluyente que comprende un hidrato de carbono tal como lactosa. El documento WO 98/31351 se refiere a una composición de polvo seco que comprende formoterol y una sustancia como vehículo, en la que la formulación tiene una densidad aparente de vertido de 0,28 a 0,38 g/ml. El documento WO 01/39745 se refiere a una composición de polvo seco que comprende formoterol y un diluyente o vehículo en partículas farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de 400 μg a 5000 μg por μg de formoterol.

Las enfermedades de las vías respiratorias que se pueden mencionar son en particular enfermedades bronquiales inducidas por alérgenos y de forma inflamatoria [bronquitis, bronquitis obstructiva (en particular COPD = enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial], que se pueden tratar mediante la combinación según la invención también en el sentido de una terapia a largo plazo (si se desea con el ajuste respectivo de la dosis de los componentes individuales a las condiciones presentes, por ejemplo las condiciones sujetas a variaciones relacionadas con la estación del año).

Dentro del significado de la presente invención "uso" se entiende que significa la aplicación tópica en forma inhalada. Para ello, los compuestos activos se administran preferiblemente de forma inhalada en forma de aerosoles, teniendo las partículas del aerosol preferiblemente un diámetro de 0,5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm . El aerosol se puede generar de manera conocida por la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante el uso, libre de propelentes, de compuestos activos micronizados a partir de cápsulas de inhalación.

"Uso combinado", dentro del significado de la presente invención, puede significar que las sustancias se administran simultáneamente de forma inhalada a partir de un aparato adecuado para este fin. Los aparatos preferidos que se pueden mencionar aquí son inhaladores de polvo (generadores de aerosoles secos).

Según la invención, uso combinado o combinación en particular también significa que los compuestos activos ciclosonida y R,R-formoterol actúan de manera sinérgica (es decir, de manera superaditiva).

Los compuestos activos se administran en un orden de magnitud habitual para la dosis individual, siendo posible, a causa de las acciones individuales que se influyen y refuerzan positivamente de forma mutua, reducir las dosis respectivas en la administración combinada de los compuestos activos, en comparación con la norma. De forma habitual, la ciclosonida se administra, si se desea en forma de una dosis individual, doble o triple por día, en una dosis de 0,05 a 1 mg por día. La sal de R,R-formoterol se administra en una dosis de 10 a 50 μg por día, por medio de una dosis individual, doble o triple por día.

La presente invención se refiere además al uso del compuesto activo ciclosonida en combinación fija con R,R-formoterol y junto con excipientes o vehículos habituales, para la fabricación de un medicamento adecuado para la administración por inhalación mediante un inhalador de polvo, para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, en el que el compuesto activo R,R-formoterol está presente en forma de una sal con un ácido, y en el que el ácido es ácido fumárico o ácido tartárico. Preferiblemente, la enfermedad de las vías respiratorias es una enfermedad bronquial inducida por alérgenos y de forma inflamatoria, tal como bronquitis, bronquitis obstructiva, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica y asma bronquial.

En una realización preferida, la ciclosonida se administra en una dosis de 0,05 a 1 mg por día, y la sal de R,R-formoterol se administra en una dosis de 10 a 50 μg por día. En una realización particularmente preferida, el medicamento según la invención se administra una vez al día.

Además de los compuestos activos, las formas de administración según la invención contienen adicionalmente, si se desea, los excipientes y/o vehículos necesarios o compuestos activos opcionalmente adicionales. Según la invención, estos son aquellos excipientes y/o vehículos que son necesarios para las formas de administración que se administran por medio de inhaladores de polvo. A título de ejemplo, se pueden mencionar aquí cargas tales como, por ejemplo, lactosa en inhaladores de polvo.

Para los fines de la inhalación, en el caso de inhaladores de polvo, existe un número de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®], o los sistemas de inhaladores descritos en las Solicitudes de Patentes Europeas EP 0505321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725), usando las cuales se logra una administración óptima del compuesto activo.

Ejemplo

Cápsula para inhalación

En una mezcladora Turbula, se mezclaron en dos porciones 400 mg de ciclosonida micronizada, 119 mg de fumarato de formoterol dihidratado micronizado (= 93 mg de formoterol) y 36,1 g de lactosa monohidratada Ph. Eur. II. La mezcla, tamizada a través de un tamiz de 0,71 mm, se transfirió al recipiente de mezclamiento de una mezcladora planetaria. Después de mezclar otros 63,0 g de lactosa monohidratada Ph. Eur. II, se introducen 25 mg de la mezcla en polvo en cápsulas de tamaño 3, las cuales se pueden administrar usando un inhalador de polvo comercialmente disponible. Un soplido del pulverizador contiene 100 μg de ciclosonida, y 24 μg de R,R-formoterol.

ES 2 312 844 T3

Inhalador de polvo de múltiples dosis

Se añaden 1000 g de lactosa monohidratada (Ph. Eur. 4) a través de un molino tamizador. En una mezcladora Turbula, se mezclan 300 mg de fumarato de R,R-formoterol dihidratado micronizado, tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm, y 97,2 g de la lactosa monohidratada desaglomerada. Se introducen 250 g de la lactosa monohidratada desaglomerada en un agitador/mezcladora, y se mezclan con 2,5 g de ciclosonida micronizada y tamizada a través de un tamiz de 0,5 mm. La premezcla de formoterol y lactosa se añade a través de un tamiz de 0,5 mm al recipiente de mezclamiento del agitador/mezcladora, y se entremezcla brevemente. Después de mezclar otros 650 g de lactosa monohidratada desaglomerada, se introducen 1,5 g de la mezcla en polvo en el depósito para polvo de un inhalador de polvo de múltiples dosis, usando una máquina de llenado adecuada. Después de cerrar la cámara del depósito con un tapón, y de la unión de la pieza de la boca y/o el tapón protector, el inhalador de polvo se cierra herméticamente en una película protectora adecuada, para la protección de la humedad atmosférica. Un inhalador de polvo contiene al menos 60 dosis individuales (20,0 mg de polvo) por cada 50 μ g de ciclosonida y 6 μ g de fumarato de R,R-formoterol dihidratado.

15

Inhalador de polvo de múltiples dosis

Se tamizan, a través de un tamiz de 0,5 mm, 60 mg de fumarato de formoterol dihidratado micronizado, y 7,27 g de lactosa monohidratada Ph. Eur. 4, y se mezclan en la mezcladora Turbula. La premezcla de formoterol y lactosa se tamizan nuevamente a través de un tamiz de 0,5 mm y se añade con 2,67 g de la ciclosonida micronizada tamizada y 90 g de la lactosa monohidratada Ph. Eur. 4 tamizada a la vasija de acero inoxidable, y se mezcla en la mezcladora Turbula. Se introducen 1,2 g de la mezcla en polvo en el depósito para polvo de un inhalador de polvo de múltiples dosis, usando la máquina de llenado adecuada. Después de cerrar la cámara del depósito con un tapón, de la unión de la pieza de la boca y/o del tapón protector, el inhalador de polvo se cierra herméticamente en una película protectora adecuada, para la protección frente a la humedad atmosférica.

25

Un inhalador de polvo contiene al menos 120 dosis individuales (7,5 mg de polvo) por cada 200 μ g de ciclosonida y 4,5 μ g de fumarato de R,R-formoterol dihidratado.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, que contiene el compuesto activo ciclesonida y R,R-formoterol en combinación fija y junto con excipientes o vehículos habituales, en una forma de administración adecuada para la administración inhalada por medio de un inhalador de polvo, y en el que el compuesto activo R,R-formoterol está presente en forma de una sal con un ácido, y en el que el ácido es ácido fumárico o ácido tartárico.
- 10 2. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto activo ciclesonida y R,R-formoterol se mezclan fácilmente en el presente en una combinación fija.
3. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la lactosa está presente como un excipiente o vehículo.
- 15 4. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto activo ciclesonida está presente en una cantidad mayor que 95% en la forma de su epímero R.
- 20 5. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto activo ciclesonida está presente hasta más del 95% en forma de su epímero R, y el compuesto activo R,R-formoterol es una sal y/o hidrato de este compuesto activo.
- 25 6. Uso del compuesto activo ciclesonida en combinación fija con R,R-formoterol y junto con excipientes o vehículos habituales, para la fabricación de un medicamento adecuado para la administración mediante inhalación por medio de un inhalador de polvo para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en el que el compuesto activo R,R-formoterol está presente en forma de una sal con un ácido, y en el que el ácido es ácido fumárico o ácido tartárico.
- 30 7. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el compuesto activo ciclesonida está presente en más de 95% en forma de su epímero R.
- 35 8. Uso según la reivindicación 6, en el que la enfermedad de las vías respiratorias es una enfermedad bronquial inducida por alérgenos y de forma inflamatoria, tal como bronquitis, bronquitis obstructiva, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica y asma bronquial.
9. Uso según la reivindicación 6, en el que la ciclesonida se administra en una dosis de 0,05 a 1 mg por día, y el R,R-formoterol se administra en una dosis de 10 a 50 μg por día.
- 40 10. Uso según la reivindicación 6, en el que la administración es una vez al día.

40

45

50

55

60

65