



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 669**

51 Int. Cl.:
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02719914 .0**
86 Fecha de presentación : **26.02.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1385519**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

54 Título: **Compuesto para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.**

30 Prioridad: **13.03.2001 DE 101 11 843**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Disse, Bernd**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

Compuestos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Los antimuscarínicos, que en la práctica clínica se conocen frecuentemente como anticolinérgicos, se han establecido de forma duradera, por ejemplo, en la terapia de las enfermedades de las vías respiratorias. Por ejemplo, la aplicación inhaladora de bromuro de ipratropio (Atrovent®) como broncodilatador, con frecuencia como componente fijo de la terapia para el tratamiento de COPD, un concepto que se emplea a continuación para el síndrome derivado de la bronquitis crónica, la bronquitis obstructiva crónica y el enfisema pulmonar. También en el tratamiento del asma, también se emplean los anticolinérgicos debido a su efecto broncodilatador.

CN1C2C(C1)OC3C(C2)OC(C3)C4C(C5C(C4)OC(=O)C5(C)C6=CC=CC=C6S)C7=CC=CC=C7S

El bromuro de tiotropio, como otras sales del tiotropio, se conoce como un broncodilatador anticolinérgico altamente eficaz y por tanto capaz de desarrollar un uso terapéutico en la terapia del asma o del COPD. Ver Am. J. Respir. Crit. Care. Med. vol. 161, pp 1136-1142, 2000 (D1).

Sorprendentemente, se ha descubierto que las sales de tiotropio 1, eficaces como antimuscarínicos, se pueden emplear no solo como broncodilatadores en las enfermedades como, por ejemplo, COPD, sino que además se caracterizan por una eficacia antiinflamatoria. Esta se basa en que la liberación de mediadores inflamatorios como 15-HETE de las células epiteliales, como la histamina, los leucotrienos y la triptasa de las celdillas mastoideas, la actividad quimiotáctica (para granulocitos neutrófilos, granulocitos eosinófilos y macrófagos) como LTB₄ y interleukina 8 de los macrófagos alveolares es impulsada o fomentada por la acetilcolina y es inhibida por el tiotropio. Sorprendentemente se ha descubierto que este potencial que se atribuye teóricamente a todas las sustancias activas antimuscarínicas únicamente resalta en relación a una sustancia activa como el tiotropio que se disocia muy lentamente del receptor, puesto que la actividad quimiotáctica e inflamatoria debe desconectarse de forma constante y no solo intermitente para conseguir una eficacia biológica y clínica.

Preferiblemente la presente invención hace referencia al uso de sales de tiotropio 1 para la síntesis o fabricación de un medicamento para el tratamiento de componentes inflamatorios en las enfermedades de los órganos superiores e inferiores respiratorios incluyendo pulmones, fibrosis cística, fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante.

2

Por sales de tiotropio que se emplean en el ámbito de la presente invención se entienden los compuestos que además del tiotropio contienen como contraión (anión) el cloruro, bromuro, yoduro, sulfonato de metano, p-toluensulfonato o metilsulfato. En el ámbito de la presente invención se prefieren de todas las sales de tiotropio el metanosulfonato, cloruro, bromuro o yoduro, donde el metanosulfonato o el bromuro tienen una importancia especial. Se destaca también el bromuro de tiotropio.

Otro aspecto de la presente invención hace referencia a los preparados farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad. Estos pueden contener, sin limitarse al ámbito de la invención, tiotropio 1 en unas cantidades que corresponden a 0,1-80 μg , preferiblemente 0,5-60 μg , en particular 1-50 μg por dosis individual. Por ejemplo y sin tener que limitarse al objetivo de la presente invención se pueden aplicar 2,5 μg , 5 μg , 10 μg , 18 μg , 20 μg , 36 μg o bien 40 μg de 1' por dosis individual.

Como sal de tiotropio 1 preferida según la invención se entiende el bromuro de tiotropio, que corresponde a las cantidades de sustancia activa de 1' aplicadas por dosis individual mencionadas con anterioridad que corresponden a las cantidades siguientes de 1: 3 μg , 6 μg , 12 μg , 21,7 μg , 24,1 μg , 43,3 μg y 48,1 μg de 1.

El empleo conforme a la invención de sales de tiotropio 1 incluye el uso de los solvatos e hidratos, preferiblemente los hidratos, en particular los monohidratos de las mismas.

Como sal de tiotropio 1 preferida conforme a la invención se emplea, por ejemplo, el monohidrato de bromuro de tiotropio, de acuerdo con las cantidades de sustancia activa de 1' aplicadas por dosis individual mencionadas con anterioridad, en las cantidades de 1 siguientes (monohidrato): 3,1 μg , 6,2 μg , 12,5 μg , 22,5 μg , 25 μg , 45 μg y 50 μg .

La aplicación de sales de tiotropio 1 en el ámbito de la aplicación conforme a la invención se realiza preferiblemente por vía inhalatoria. Para ello se deben preparar las sales de tiotropio 1 en formas de presentación inhalatorias. Como formas de presentación inhalatorias se tienen en cuenta los polvos de inhalación, los aerosoles dosificadores que contiene gas impulsor o las soluciones de inhalación libres de gas impulsor. Los polvos de inhalación conforme a la invención contienen las sales de tiotropio 1, si fuera preciso mezcladas con sustancias activas tolerables desde el punto de vista fisiológico. En el ámbito de la presente invención se incluyen las soluciones de inhalación ya preparadas, estériles. Las formas de dosificación que se emplean en el ámbito de la presente invención se han descrito con detalle en la parte siguiente de la descripción.

A) Polvo de inhalación

Los polvos de inhalación que se emplean conforme a la invención pueden contener sustancias auxiliares inofensivas desde el punto de vista fisiológico solas o bien como mezcla.

En el caso de las sales de tiotropio 1, éstas se pueden emplear mezcladas con sustancias auxiliares inofensivas desde el punto de vista fisiológico como las siguientes: Monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato de calcio) o bien mezclas de estas sustancias auxiliares. Se emplearán preferiblemente mono- o disacáridos, de forma que es preferible el empleo de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Como especialmente preferido en el sentido de la presente invención se emplea la lactosa, y especialmente el monohidrato de lactosa.

Las sustancias auxiliares presentan en el campo de los polvos de inhalación conforme a la invención un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , muy especialmente entre 15 y 80 μm . En algún caso podrá ser razonable mezclar a las sustancias auxiliares anteriormente mencionadas fracciones de sustancias auxiliares más finas con un tamaño de partícula medio de 1 hasta 9 μm . Estas sustancias auxiliares más finas se eligen asimismo del grupo anteriormente mencionado de sustancias auxiliares que se pueden emplear. En definitiva, para la síntesis o fabricación del polvo de inhalación conforme a la invención se añade a la sustancia activa micronizada 1, una mezcla de sustancias auxiliares de un tamaño de partículas medio de 0,5 hasta 10 μm , preferiblemente de 1 hasta 6 μm . Los métodos de fabricación del polvo de inhalación conforme a la invención como el molido y micronizado así como el mezclado adicional son conocidos en la tecnología actual.

Los polvos de inhalación conforme a la invención, que contienen además de 1 una sustancia activa inofensiva desde el punto de vista fisiológico, pueden aplicarse, por ejemplo, por medio de inhaladores, que dosifican una dosis individual de un recipiente por medio de una cámara de medición, tal como se describe en US 4570630A, o bien a través de otros dispositivos como los descritos en DE 36 25 685 A. Los polvos de inhalación conforme a la invención, que contienen 1 si fuera preciso en relación con una sustancia auxiliar tolerable desde el punto de vista fisiológico, se pueden aplicar, por ejemplo, mediante el inhalador conocido por el nombre de Turbuhaler®, o bien con inhaladores como los que se mencionan, por ejemplo, en la EP 237507 A. Preferiblemente se emplearán los polvos de inhalación conforme a la invención que contengan además de 1 una sustancia auxiliar inofensiva desde el punto de vista fisiológico, que se encuentren en cápsulas (llamadas inhaletas) y en inhaladores como los descritos, por ejemplo, en WO 94/28958.

Un inhalador especialmente preferido para el empleo de la combinación de medicamentos en inhaletas conforme a la invención es el correspondiente a la figura 1.

Este inhalador (Handyhaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvo en cápsulas que se caracteriza por una carcasa 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la cual se encuentran las aberturas de entrada de aire, y que está provisto de un cedazo 5 fijado sobre una carcasa de cedazo 4, una cámara de inhalación 6 unida a la cubierta 3, en la que se dispone un compresor 9 que se desplaza contra un muelle 8, provisto de dos uniones esmeriladas 7, así como de una pieza bucal 12 unida a una caperuza 11 y sobre un eje 10 que engozna a la carcasa 1 y a la cubierta 3.

Los polvos de inhalación deben rellenar unas cápsulas (inhaletas) ofreciendo cantidades de relleno del orden de 1 hasta 30 mg, preferiblemente de 3 hasta 20 mg, en particular de 5 hasta 10 mg de polvo de inhalación por cápsula. Estas cápsulas contienen las dosis mencionadas con anterioridad para 1' por dosis individual.

10 B) Aerosoles de inhalación que contienen gas impulsor

Los aerosoles de inhalación que contienen gas impulsor y se emplean en el ámbito de las aplicaciones conforme a la invención pueden contener 1 en forma disuelta o dispersada en el gas impulsor. Los gases impulsores que se emplean para la fabricación de aerosoles de inhalación se eligen del grupo compuesto de hidrocarburos de carbono como el n-propano, n-butano o isobutano y los hidrocarburos de carbono halogenados como los derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases impulsores mencionados con anterioridad pueden emplearse solos o en mezclas. Los gases impulsores especialmente preferidos son los derivados fluorados de los alcanos elegidos de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoreetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano) y mezclas de los mismos.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor y que se emplean en las aplicaciones conforme a la invención pueden contener otros componentes como los cosolventes, estabilizadores, medios tensoactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes así como medios para el ajuste del pH. Todos estos componentes se conocen en la tecnología actual.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor y que se emplean en el campo de las aplicaciones conforme a la invención pueden contener hasta un 5% en peso de sustancia activa 1. Los que contienen gas impulsor y se emplean en el campo de las aplicaciones conforme a la invención contienen, por ejemplo, un 0,002 hasta un 5% en peso, un 0,001 hasta un 3% en peso, un 0,015 hasta un 2% en peso de principio activo 1.

Si las sustancias activas 1 se encuentran en forma dispersada, las partículas de las sustancias activas presentan preferiblemente un tamaño de partícula de hasta 10 μm , preferiblemente de 0,1 hasta 5 μm , muy especialmente de 1 hasta 5 μm .

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor a emplear en el campo de las aplicaciones conforme a la invención pueden aplicarse por medio de inhaladores conocidos en la tecnología actual (MDIs = inhaladores de dosis medida). Conforme a ello otro aspecto de la presente invención hace referencia al uso conforme a la invención de 1 para la síntesis de medicamentos en forma de los aerosoles que contienen gas propulsor descritos con anterioridad en relación con uno o varios inhaladores adecuados para la administración de estos aerosoles.

La presente invención se refiere además al empleo conforme a la invención de 1 para fabricar cartuchos, que pueden utilizarse equipados de una válvula adecuada en un inhalador apropiado y que contienen aerosoles de inhalación que llevan gas impulsor conforme a la invención. Los cartuchos adecuados y los métodos para el llenado de estos cartuchos con los aerosoles de inhalación que contienen gas impulsor son conocidos en la tecnología actual.

C) Soluciones de inhalación libres de gas impulsor

La aplicación conforme a la invención de sales de tiotropio 1 se realiza preferiblemente para sintetizar soluciones y suspensiones de inhalación libres de gas propulsor. Como disolvente se utilizan soluciones acuosas o alcohólicas, preferiblemente etanólicas. El porcentaje relativo de etanol frente a agua no está limitado, pero el límite máximo es preferiblemente de hasta un 70% en volumen, en particular de hasta un 60% en volumen y muy especialmente de hasta un 30% en volumen. Los porcentajes en volumen restantes se rellenan de agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan con los ácidos apropiados a un valor de pH de 2 hasta 7, en particular de 2 hasta 5. Para el ajuste de este valor de pH se pueden elegir ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico y/o el ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Los ácidos inorgánicos preferidos son el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. También se pueden emplear los ácidos que forman una sal de adición ácida con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y el ácido cítrico. Si fuera preciso se pueden emplear también mezclas de los ácidos mencionados, en particular en los casos de ácidos, que además de sus propiedades de acidificación poseen otras propiedades, por ejemplo, como sustancias gustativas, antioxidantes o formadores de complejos, como por ejemplo, el ácido cítrico o el ácido ascórbico. Según la invención se prefiere especialmente el ácido clorhídrico para el ajuste del valor del pH.

Según la invención puede renunciarse al aditivo de ácido etilendiaminotetracético (EDTA) o a una de sus sales conocidas, edetato sódico, como estabilizador o formador de complejos. Otras formas de preparación contienen estos compuestos. En dicha forma de configuración preferida el contenido respecto al edetato sódico es inferior a 100

mg/100 ml, preferiblemente inferior a 50 mg/100 ml, en particular inferior a 20 mg/100 ml. En general se prefieren aquellas soluciones de inhalación, en las cuales el contenido en edetato sódico es de 0 hasta 10 mg/100 ml.

Las soluciones de inhalación libres de gas impulsor que se emplean conforme a la invención pueden añadirse a los cosolventes y/o otras sustancias auxiliares. Los cosolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo o bien otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, en particular alcohol isopropílico, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Por sustancias auxiliares o aditivos se entiende en este contexto cualquier sustancia comparable desde el punto de vista farmacológico, que no es una sustancia activa, pero que puede formularse junto con la(s) sustancia(s) activas en el disolvente apropiado desde el punto de vista farmacológico, para mejorar las propiedades cualitativas de la fórmula de sustancia activa. Estas sustancias no desarrollan ninguna acción o efecto farmacológico indeseable o notable. Entre las sustancias auxiliares y los aditivos se encuentran, por ejemplo, los tensoactivos como la lecitina de soja, el ácido oleico, éster de sorbitán, como los polisorbatos, la polivinilpirrolidona, varios estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes, que garantizan o prolongan el período de uso de la fórmula de medicamento preparada, sustancias gustativas, vitaminas y/o varias sustancias aditivas conocidas en la actualidad. Entre los aditivos se encuentran también las sales inofensivas farmacológicamente, como por ejemplo, el cloruro sódico.

Entre las sustancias auxiliares preferidas se encuentran los antioxidantes, como por ejemplo el ácido ascórbico, siempre que no se emplee para el ajuste del valor del pH, la vitamina A, vitamina E, los tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas existentes en el organismo humano.

Las sustancias de conservación se pueden emplear para proteger la fórmula previamente a la contaminación con gérmenes. Como sustancias conservantes apropiadas se usan las conocidas en la tecnología actual, en particular el cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o el ácido benzoico o los benzoatos como el benzoato sódico en concentraciones conocidas. Los conservantes mencionados se encuentran en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, en particular 5 y 20 mg/100 ml.

Las soluciones de inhalación libres de gas impulsor preferidas que se emplean conforme a la invención contienen además del disolvente agua y sales de tiotropio 1, tan solo cloruro de benzalconio y edetato sódico. En otra forma de configuración preferida se renuncia al edetato sódico.

Para la aplicación de soluciones de inhalación libres de gas impulsor a emplear en el ámbito de las aplicaciones conforme a la invención son adecuados en particular aquellos inhaladores que pueden atomizar en pocos segundos en un aerosol adecuado desde el punto de vista inhalador y terapéutico una pequeña cantidad de una fórmula líquida en la dosificación necesaria terapéutica. En el ámbito de la presente invención se prefieren aquellos nebulizadores o atomizadores, en los cuales incluso una cantidad inferior a 100 μ l, preferiblemente menor de 50 μ l, en particular entre 10 y 30 μ l de sustancia activa con un recorrido respecto a un aerosol con un tamaño de partícula medio inferior a 20 μ m, preferiblemente inferior a 10 μ m, pueda ser pulverizada o atomizada de manera que la parte inhalable del aerosol corresponda a la cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico.

Un dispositivo de este tipo libre de gas impulsor para administrar una dosis determinada de un medicamento líquido de tipo inhalatorio, se ha descrito con detalle por ejemplo en la comunicación de patente internacional WO 91/14468 así como en la WO 97/12687 (en particular en las figuras 6a y 6b). Los nebulizadores descritos se conocen por ser de la marca RespiMat®.

Este nebulizador (RespiMat®) se puede emplear preferiblemente para producir aerosoles inhalables conforme a la invención que contengan sales de tiotropio 1. Debido a su forma de tipo cilíndrico y a unas dimensiones manuales de menos de 9 hasta 15 cm de longitud y de 2 hasta 4 cm de anchura, este dispositivo puede ser transportado en cualquier momento por el paciente. El nebulizador pulveriza un volumen definido de formulación de medicamento utilizando presiones elevadas a través de pequeñas boquillas o inyectores, de manera que se formen aerosoles inhalables.

Básicamente el pulverizador preferido consta de una parte superior de la carcasa, de una carcasa para la bomba, de una boquilla, de un mecanismo tensor, de un barrilete del muelle, de un muelle y de un recipiente de almacenamiento, y se caracteriza por

- una carcasa de bomba, que está fija en la parte superior de la carcasa y que en uno de sus extremos tiene un cuerpo de boquilla con la boquilla o el dispositivo de inyección,
- un matraz o balón hueco con cuerpo de válvula,
- una brida de salida a la que se fija el matraz o balón hueco, y que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un mecanismo tensor, que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un barrilete del muelle con el muelle insertado dentro, que se guarda en la parte superior de la carcasa y se puede girar mediante un cojinete de giro,

ES 2 269 669 T3

- una parte inferior de la carcasa que está fijada a la carcasa del muelle en sentido axial.

El matraz o balón hueco con el cuerpo de la válvula corresponden al dispositivo publicado en WO 97/12687. Este penetra parcialmente en el cilindro de la carcasa de la bomba y se dispone de forma deslizante en sentido axial. En particular hace referencia a las figuras 1-4, especialmente a la figura 3 y a los apartados de descripción correspondientes. El matraz o balón hueco con el cuerpo de válvula ejerce por el lado de su presión máxima en el momento de soltar el muelle, una presión de 5 hasta 60 Mpa (unos 50 hasta 600 bar), preferiblemente 10 hasta 60 Mpa (unos 100 hasta 600 bar) sobre el fluido, la solución de sustancia activa medida. Por lo que se prefieren volúmenes de 10 hasta 50 microlitros, en particular volúmenes de 10 hasta 20 microlitros, muy especialmente un volumen de 15 microlitros por recorrido.

El cuerpo del ventilador se fija preferiblemente al extremo del matraz o balón hueco, dirigido hacia el cuerpo de la boquilla.

La boquilla en el cuerpo de la boquilla está preferiblemente microestructurada, es decir, ha sido fabricada mediante microtécnica. Los cuerpos de boquilla micro-estructurados se describen por ejemplo en la WO-94/07607; se hace referencia a este documento, en particular a la figura 1 del mismo y a su descripción.

El cuerpo de boquilla consta, por ejemplo, de dos placas de vidrio y/o silicio unidas fijamente una a la otra, de las cuales al menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de entrada de la boquilla con el lado de salida de la boquilla. En el lado de salida de la boquilla existe al menos una abertura o bien orificio redondo o no redondo de 2 hasta 10 micrómetros de profundidad y 5 hasta 15 micrómetros de anchura, donde la profundidad es preferiblemente de 4,5 hasta 6,5 micrómetros y la longitud de 7 hasta 9 micrómetros.

En el caso de varias aberturas de boquilla, preferiblemente dos, las direcciones del chorro de las boquillas transcurren en paralelo o bien se inclinan en la dirección del orificio de la boquilla. En un cuerpo de boquilla con al menos dos aberturas de boquilla en el lado de salida, las direcciones de los chorros pueden inclinarse una contra la otra con un ángulo de 20 hasta 160 grados, preferiblemente de 60 hasta 150 grados, en particular de 80 hasta 100°.

Las aberturas de las boquillas se disponen preferiblemente a una distancia de 10 hasta 200 micrómetros, preferiblemente a una distancia de 10 hasta 100 micrómetros, en particular de 30 hasta 70 micrómetros. La máxima es de 50 micrómetros.

Las direcciones de los chorros se encuentran alrededor de las aberturas de las boquillas.

El preparado de medicamentos líquido alcanza el cuerpo de la boquilla con una presión de entrada de hasta 600 bar, preferiblemente de 200 hasta 300 bar y es pulverizado sobre los orificios de la boquilla en un aerosol inhalador. Los tamaños de partículas preferidos o de gotitas del aerosol son de hasta 20 micrómetros, preferiblemente de 3 hasta 10 micrómetros.

El mecanismo tensor contiene un muelle, preferiblemente un muelle compresor cilíndrico en forma de hélice, como almacén de la energía mecánica. El muelle actúa sobre el flanco de salida como una pieza de salto, cuyo movimiento viene determinado por la posición de un gatillo. El recorrido del flanco de salida está limitado de forma precisa por un tope inferior y uno superior. El muelle se tensa, preferiblemente sobre un mecanismo transmisor de fuerza, por ejemplo un mecanismo de tornillo y tuerca girada, a través de un momento de giro externo, que se produce al girar la parte superior de la carcasa contra la carcasa del muelle en la parte inferior de la carcasa. En este caso la parte superior de la carcasa y el flanco de salida contienen un mecanismo de arrastre de una o varias entradas.

El gatillo con unas zonas de bloqueo insertadas tiene forma de anillo para colocar el flanco de salida. Consta, por ejemplo, de un anillo deformable elástico radial de plástico o de metal. El anillo se dispone en su plano perpendicular al eje del pulverizador. Tras tensar el muelle las zonas de bloqueo del gatillo se corren en el recorrido del flanco de salida e impiden el destensado del muelle. El gatillo se suelta mediante una tecla. La tecla de disparo o desenganche está unida o bien acoplada al gatillo. Para desenganchar el mecanismo tensor se desplaza la tecla de desenganche paralelamente al plano del anillo, y preferiblemente hacia el interior del pulverizador; con ello el anillo deformable se moldea en el plano del anillo. Los detalles constructivos del mecanismo tensor se han descrito en WO 97/20590.

La parte inferior de la carcasa se desplaza en sentido axial sobre la carcasa del muelle y cubre el soporte, la impulsión del husillo y el recipiente de almacenamiento para el fluido.

Al accionar el pulverizador la parte superior de la carcasa gira contra la parte inferior de la misma, por lo que la parte inferior de la carcasa arrastra la carcasa del muelle. Con ello se comprime y tensa el muelle sobre el mecanismo de tornillo y tuerca guiada, y se engatilla automáticamente el mecanismo tensor. El ángulo de giro es preferiblemente una fracción de 360 grados, por ejemplo 180 grados. Simultáneamente al tensado del muelle se desplaza la pieza de salida en la parte superior de la carcasa un trozo previamente indicado, el matraz hueco es retirado de vuelta al interior del cilindro en la carcasa de la bomba, de forma que una parte del fluido procedente del recipiente de almacenamiento es aspirada por la boquilla en la zona de presión elevada.

En el pulverizador pueden interponerse varios recipientes de almacenamiento intercambiables que contienen el fluido que se pulveriza y se aprovechan. El recipiente de almacenamiento contiene el preparado de aerosol acuoso conforme a la invención.

5 El proceso de pulverizado se lleva a cabo a través de una ligera pulsación de la tecla del disparador. Con ello el mecanismo tensor libre la parte de salida. El muelle tensado empuja hacia dentro el matraz en el cilindro de la carcasa de bombeo. El fluido sale de la boquilla del pulverizador en forma pulverizada.

10 En las patentes WO 97/12683 y WO 97/20590 se mencionan otros detalles constructivos a los que aquí se hace referencia.

15 Los elementos del pulverizador (nebulizador) son de un material adecuado a su funcionamiento. La carcasa del pulverizador y -siempre que la función lo permita- incluso otras piezas son preferiblemente de plástico, por ejemplo, se han fabricado según un procedimiento de fundición inyectada. Para fines medicinales se emplearán materiales inofensivos desde el punto de vista fisiológico.

20 En las figuras 2a/b adjuntas a esta patente, que son idénticas a las figuras 6 a/b de WO 97/12687, se ha descrito el nebulizador (Respimat®), con el cual pueden inhalarse preferiblemente los preparados acuosos de aerosol conforme a la invención.

La figura 2a muestra una sección longitudinal a través del pulverizador con un muelle tensado y la figura 2b muestra una sección longitudinal a través del pulverizador para un muelle destensado.

25 La parte superior de la carcasa (51) contiene la carcasa de la bomba (52), en cuyo extremo del soporte (53) se coloca la boquilla del pulverizador. En el soporte se encuentra el cuerpo de la boquilla (54) y un filtro (55). El matraz o balón hueco (57) fijado al flanco de salida (56) del mecanismo tensor penetra parcialmente en el cilindro de la carcasa de la bomba. En su extremo se encuentra el matraz o balón hueco del cuerpo de la válvula (58). El matraz o balón hueco está impermeabilizado por medio de la junta (59). Dentro de la parte superior de la carcasa se encuentra el tope (60), en el que descansa el flanco de salida para el muelle destensado. Tras el tensado del muelle se desplaza el gatillo (62) entre el tope (61) y un soporte (63) en la parte superior de la carcasa. La tecla disparador (64) está conectada al gatillo. La parte superior de la carcasa termina en una pieza bucal (65) y se cierra con la caperuza protectora (66) enchufable.

35 La carcasa del muelle (67) con el muelle a presión (68) se coloca de forma giratoria en la parte superior de la carcasa por medio de la cabeza de resorte (69) y del cojinete de giro. Sobre la carcasa resorte se desplaza la parte inferior de la carcasa (70). Dentro de la carcasa resorte se encuentra el recipiente de almacenamiento (71) intercambiable por el fluido que va a ser pulverizado (72). El recipiente de almacenamiento se cierra con el tapón (73), a través del cual se inserta el matraz hueco en el recipiente de almacenamiento y se sumerge con su extremo en el fluido (reserva de solución de sustancia activa).

40 En la superficie lateral de la carcasa resorte se coloca el eje (74) para el mecanismo de recuento mecánico. En el extremo del eje, que se dirige hacia la parte superior de la carcasa, se encuentra el piñón de ataque (75). En el eje se asienta el tabulador (76).

45 El nebulizador anteriormente descrito es adecuado para pulverizar en el ámbito de los preparados de aerosol que se emplean conforme a la invención un aerosol adecuado para la inhalación.

50 Si las soluciones de inhalación libres de gas impulsor que se emplean en el campo de una aplicación conforme a la invención son pulverizadas por medio de la técnica descrita anteriormente (Respimat®), la masa producida debería corresponder al menos un 97%, preferiblemente al menos un 98% de todas las accionamientos del inhalador (Hube) a una cantidad definida con un margen de tolerancia del 25% como máximo, preferiblemente del 20% de esta cantidad. Preferiblemente se extraerán por recorrido entre 5 y 30 mg de fórmula como masa definida, en particular entre 5 y 20 mg.

55 Las soluciones de inhalación libres de gas portador que se emplean en el campo de las aplicaciones conforme a la invención pueden ser pulverizadas, sin embargo, por medio de algún otro de los inhaladores descritos, por ejemplo, los inhaladores Jet-Stream o bien otros nebulizadores estacionarios.

60 Según ello otro aspecto de la presente invención hace referencia a la aplicación conforme a la invención de sales de tiotropio 1 para fabricar un medicamento en forma de soluciones de inhalación o suspensiones libres de gas propulsor descritas con anterioridad, en relación con un dispositivo adecuado para la administración de estas formulaciones, preferiblemente en relación con el Respimat®. Preferiblemente la presente invención alude al uso de 1 según la invención para fabricar soluciones de inhalación o suspensiones caracterizadas por un contenido en 1 en relación con el dispositivo conocido bajo la marca Respimat®. Además la presente invención se refiere al uso conforme a la invención de los dispositivos mencionados para la inhalación, preferiblemente el Respimat®, que se caracteriza porque contiene las soluciones de inhalación o suspensiones libres de gas portador descritas con anterioridad.

Las soluciones de inhalación o las suspensiones libres de gas impulsor que se emplean en el campo del uso conforme a la invención de 1 pueden además presentar las soluciones y suspensiones previstas para su aplicación en RespiMAT como concentrados o soluciones o suspensiones de inhalación preparadas estériles. De los concentrados se pueden generar, por ejemplo, mediante la adición de soluciones salinas isotónicas las fórmulas ya preparadas. Las fórmulas estériles preparadas pueden ser aplicadas mediante un nebulizador portátil o fijo productor de energía, que crea aerosoles inhalables por medio de ultrasonidos o aire a presión según el principio Venturi o bien otros principios.

Según todo ello otro aspecto de la presente invención se refiere al uso conforme a la invención de 1 en forma de soluciones de inhalación o suspensiones libres de gas portador como las ya descritas, que se presentan como concentrados o bien fórmulas preparadas estériles, en relación con un dispositivo adecuado para la administración de estas soluciones, que se caracteriza porque en el caso de este dispositivo se trata de un nebulizador portátil o fijo productor de energía, que produce aerosoles inhalables por medio de ultrasonidos o de aire a presión según el principio Venturi o bien otros principios.

Los ejemplos siguientes sirven para una mejor aclaración de la presente invención.

Materiales de partida

Bromuro de tiotropio

El bromuro de tiotropio empleado en los ejemplos de fórmulas siguientes puede obtenerse tal como se ha descrito en la patente europea EP 418 716 A1.

Para la fabricación del polvo de inhalación conforme a la invención puede emplearse asimismo monohidrato de bromuro de tiotropio. Este monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se obtiene según el método descrito a continuación.

En un recipiente de reacción adecuado se colocan 25,7 kg de agua y 15,0 kg de bromuro de tiotropio. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a una temperatura constante hasta que se forma una solución clara.

Carbón activo (0,8 kg), humedecido en agua se suspende en 4,4 kg de agua, se añade esta mezcla a la solución que contiene bromuro de tiotropio y se lava con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita durante al menos 15 min a 80-90°C y a continuación se filtra sobre un filtro caliente en un aparato previamente calentado a una temperatura de 70°C. El filtro se lava con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría con 3-5°C durante 20 minutos a una temperatura de 20-25°C. Con la refrigeración con agua fría el aparato se enfría de nuevo a 10-15°C y se completa la cristalización mediante una agitación de una hora como mínimo. El cristalizado es aislado sobre un secador filtrador al vacío, la papilla de cristales aislada se lava con 9 L de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan durante 2 horas a 25°C en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86% de Th).

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se microniza según un método conocido, para preparar la sustancia activa en forma de unas partículas de tamaño medio, que corresponda a las especificaciones conforme a la invención.

Ejemplos de fórmulas

A) Polvo de inhalación

1)

Componentes	µg por cápsula
Bromuro de tiotropio	10,8
Lactosa	4989,2
Suma	5000,0

ES 2 269 669 T3

2)

	Componentes	μg por cápsula
5	Bromuro de tiotropio	21,7
	Lactosa	4978,3
10	Suma	5000,0

3)

	Componentes	μg por cápsula
15	Bromuro de tiotropio x H ₂ O	22,5
	Lactosa	4977,5
20	Suma	5000,0

25 B) *Aerosoles de inhalación que contienen gas impulsor*

1) Aerosol en suspensión:

	Componentes	% en peso
30	Bromuro de tiotropio	0,015
	Lecitina de soja	0,2
35	TG 134 ^a :TG227 = 2,3	hasta 100

2) Aerosol en suspensión:

	Componentes	% en peso
40	Bromuro de tiotropio	0,029
	Etanol absoluto	0,5
45	Miristato de isopropilo	0,1
50	TG 227	hasta 100

3) Aerosol en solución:

	Componentes	% en peso
55	Bromuro de tiotropio	0,042
	Etanol, absoluto	30
60	Agua, purificada	1,5
	Ácido cítrico, anhidro	0,002
65	TG 134a	hasta 100

ES 2 269 669 T3

C) Soluciones de inhalación libres de gas impulsor

1) Solución para utilizar en Respimat®:

5	Componentes	mg/100 ml
	Bromuro de tiotropio	148,5
10	Cloruro de benzalconio	10
	Edetato sódico	10
	Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 2,9
15	Agua	hasta 100 ml

El uso de la solución en Respimat conduce a una dosificación de 10 µg por dosificación 1.

2) Solución a utilizar en Respimat®:

25	Componentes	mg/100 ml
	Bromuro de tiotropio	148,5
	Cloruro de benzalconio	10
30	Ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,9
	Agua	hasta 100 ml

3) Solución a utilizar en Respimat®:

40	Componentes	mg/100 ml
	Bromuro de tiotropio	297,1
	Cloruro de benzalconio	10
	Edetato sódico	10
45	Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 2,9
	Agua	hasta 100 ml

El uso de la solución en Respimat conduce a una dosificación de 20 µg por dosificación 1 y 25 µg/dosificación 2.

4) Solución a utilizar en Respimat®:

55	Componentes	mg/100 ml
	Bromuro de tiotropio	297,1
60	Cloruro de benzalconio	10
	Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 2,9
65	Agua	hasta 100 ml

El uso de la solución en Respimat conduce a una dosificación de 20 µg por dosificación 1.

ES 2 269 669 T3

5) Solución a utilizar en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
Bromuro de tiotropio	148,5
Cloruro de benزالconio	8
Edetato sódico	50
Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 2,5
Agua	hasta 100 ml

El uso de la solución en Respimat conduce a una dosificación de 10 µg por dosificación 1.

6) Solución a utilizar en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
Bromuro de tiotropio	1,5
Cloruro de benزالconio	8
Edetato sódico	10
Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 2,5
Agua	hasta 100 ml

El uso de la solución en Respimat conduce a una dosificación de 0,1 µg por dosificación 1.

7) Solución a utilizar en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
Bromuro de tiotropio	14,9
Cloruro de benزالconio	10
Edetato sódico	50
Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 3,5
Agua	hasta 100 ml

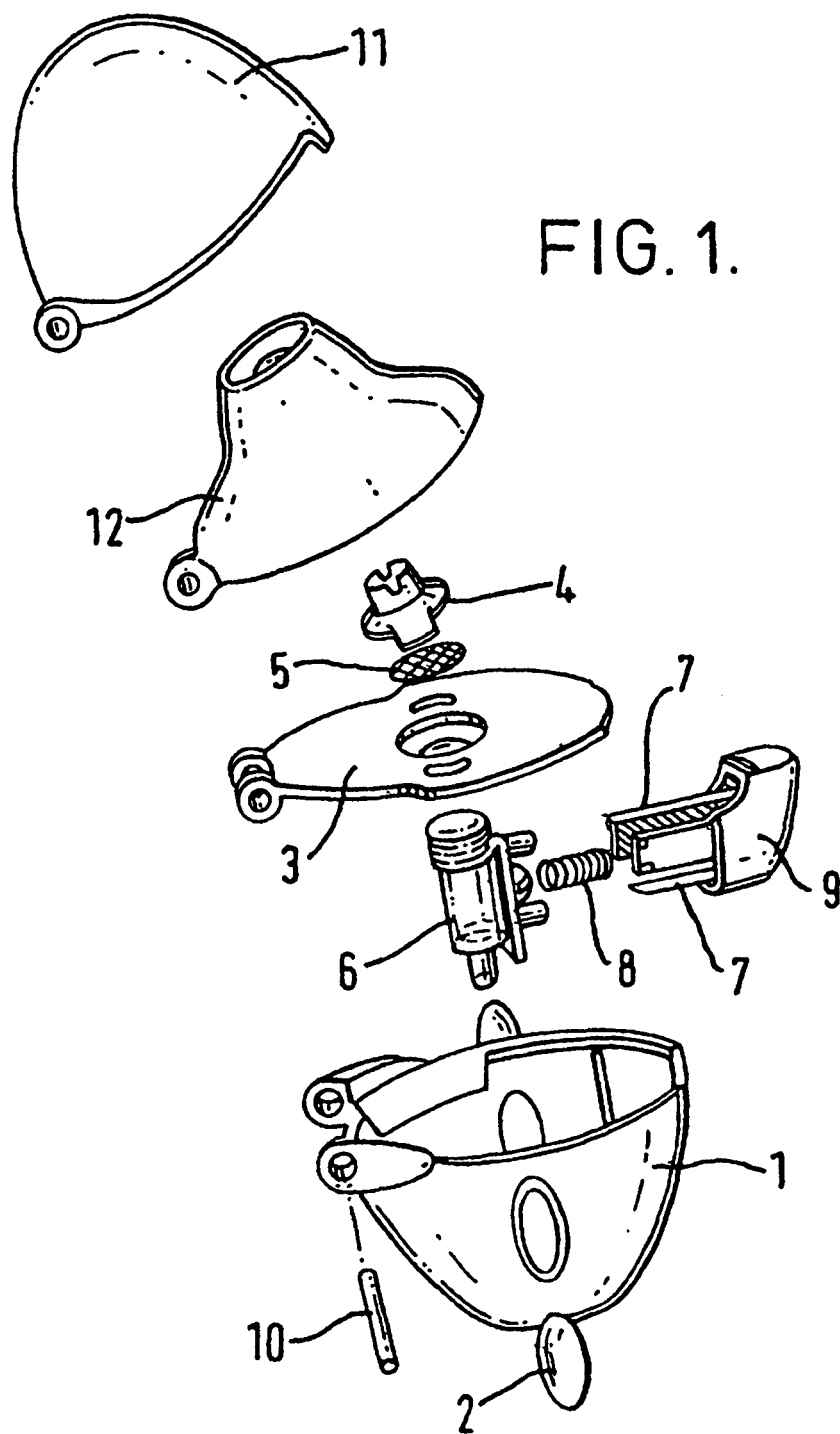
El uso de la solución en Respimat conduce a una dosificación de 1 µg por dosificación 1.

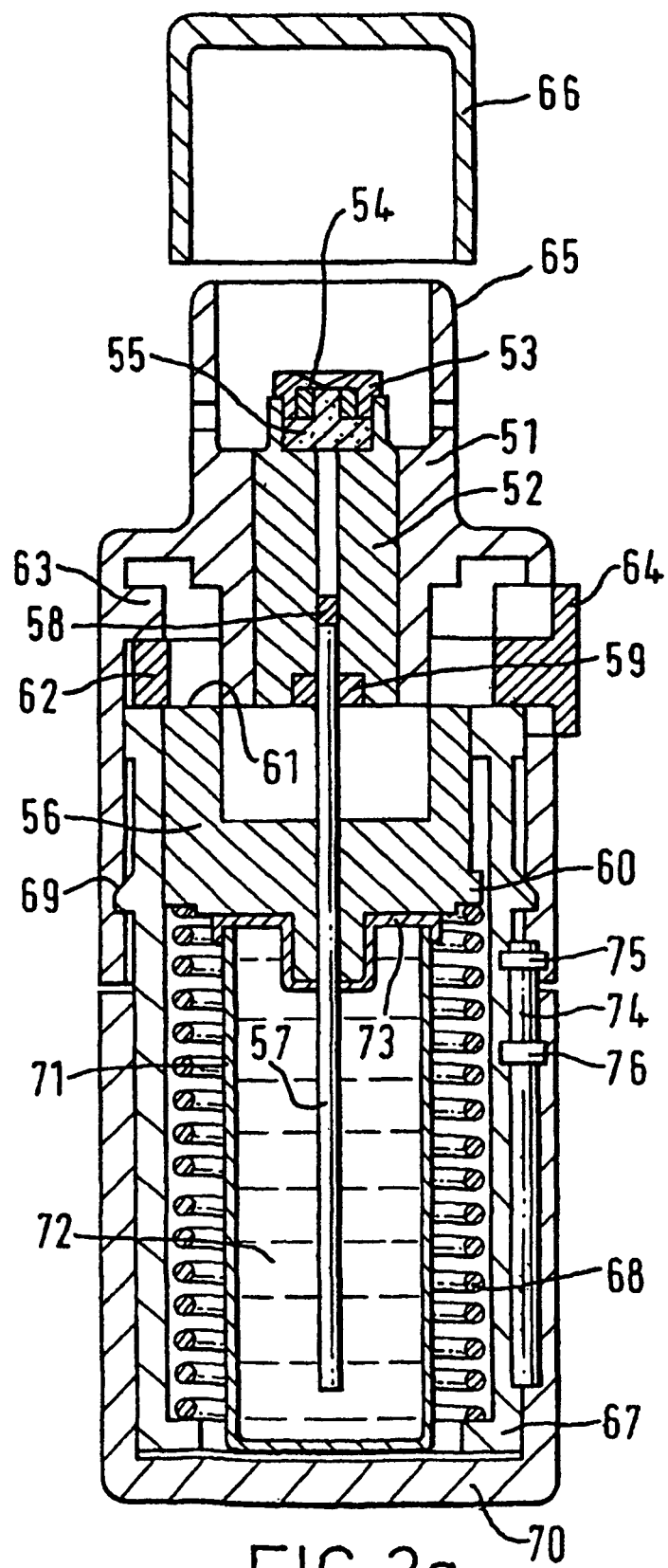
8) Solución concentrada:

Componentes	mg/100 ml
Bromuro de tiotropio	1486,1
Cloruro de benزالconio	20
Edetato sódico	100
Ácido clorhídrico (ac)	hasta pH 3,5
Agua	hasta 100 ml

REIVINDICACIONES

1. Utilización de sales de tiotropio para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante, que se **caracteriza** porque en cuanto a sales de tiotropio se trata de compuestos que además del tiotropio contienen cloruro, bromuro, yoduro, sulfonato de metano, para-toluensulfonato o metilsulfato como contraiones (aniones).
2. Utilización conforme a la reivindicación 1 que se **caracteriza** porque en cuanto a sales de tiotropio se trata de compuestos que además del tiotropio contienen metanosulfonato, cloruro, bromuro o yoduro, preferiblemente metanosulfonato o bromuro.
3. Utilización conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 2, que se **caracteriza** porque el fármaco se presenta en forma de una forma de administración adecuada para la inhalación.
4. Utilización conforme a la reivindicación 3, que se **caracteriza** porque en cuanto a la forma de administración adecuada para la inhalación se elige del grupo formado por polvos de inhalación, aerosoles de dosificación que contienen gas impulsor y soluciones de inhalación libres de gas impulsor.
5. Utilización conforme a la reivindicación 4, que se **caracteriza** porque la forma de administración es un polvo de inhalación, que contiene las sales de tiotropio reivindicadas mezcladas con las sustancias auxiliares adecuadas inofensivas desde un punto de vista fisiológico, elegidas del grupo compuesto por monosacáridos, disacáridos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estas sustancias auxiliares.
6. Utilización conforme a la reivindicación 4, que se **caracteriza** porque en cuanto a la forma de administración se trata de un aerosol de inhalación que contiene gas impulsor, que contiene las sales de tiotropio reivindicadas en forma disuelta o dispersada.
7. Utilización conforme a la reivindicación 6 que se **caracteriza** porque el aerosol de inhalación que contiene gas impulsor presenta como gases impulsores hidrocarburos de carbono como el n-propano, n-butano o isobutano o hidrocarburos halogenados, como los derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.
8. Utilización conforme a la reivindicación 6 ó 7, que se **caracteriza** porque el aerosol de inhalación que lleva gas impulsor contiene TG134a, TG227 o mezclas de los mismos como tal gas impulsor.
9. Utilización conforme a la reivindicación 6, 7 o bien 8 que se **caracteriza** porque el aerosol de inhalación que lleva gas impulsor contiene en caso de necesidad uno o varios componentes, elegidos del grupo compuesto por cosolventes, estabilizadores, tensoactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes y medios para el ajuste del valor del pH.
10. Utilización conforme a la reivindicación 4 que se **caracteriza** porque en cuanto a la forma de dosificación se trata de una solución de inhalación libre de gas impulsor, que contiene como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.
11. Utilización conforme a la reivindicación 10, que se **caracteriza** porque el pH de la solución es 2-7, preferiblemente 2-5.
12. Utilización conforme a la reivindicación 10 o bien 11, que se **caracteriza** porque la solución de inhalación contiene otros co-solventes y/o sustancias auxiliares.
13. Utilización conforme a la reivindicación 12 que se **caracteriza** porque la solución de inhalación contiene como co-solventes los compuestos que contienen grupos hidroxilo o bien otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, en particular alcohol de isopropilo, glicoles, en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter de glicol, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.
14. Utilización conforme a la reivindicación 12 ó 13, que se **caracteriza** porque la solución de inhalación contiene como sustancias auxiliares tensoactivos, estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes, sustancias gustativas, sales inofensivas desde un punto de vista farmacológico y/o vitaminas.
15. Utilización conforme a la reivindicación 14, que se **caracteriza** porque la solución de inhalación contiene como formador de complejos ácido etilendiaminotetracético o una sal del ácido etilendiaminotetracético, preferiblemente edetato sódico.
16. Utilización conforme a una de las reivindicaciones 10 hasta 15 que se **caracteriza** porque la solución de inhalación contiene además de las sustancias activas y el disolvente cloruro de benzalconio y edetato sódico.
17. Utilización conforme a una de las reivindicaciones 10 hasta 16, que se **caracteriza** porque en cuanto a la solución de inhalación se trata de un concentrado o una solución de inhalación preparada estéril.





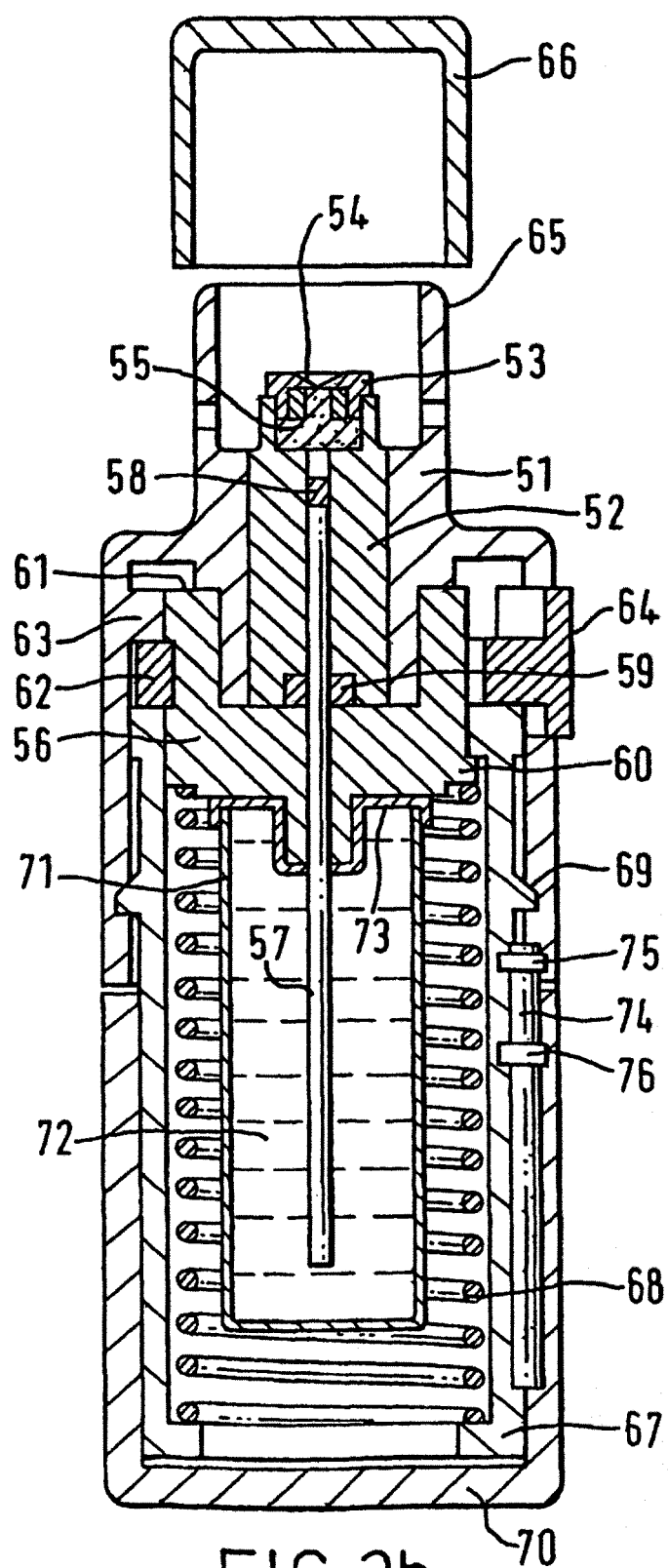


FIG. 2b.