

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 042**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61K 31/138** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 11/08** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2009** **E 19175120 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 3578169**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.01.2025**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.00%)**  
**GSK Medicines Research Centre**  
**Gunnels Wood Road**  
**Stevenage SG1 2NY, GB**

72 Inventor/es:

**BAKER, DARRELL;**  
**BRUCE, MARK y**  
**THOMAS, MARIAN**

74 Agente/Representante:

**ARIZTI ACHA, Monica**

ES 2 994 042 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

Formulaciones farmacéuticas que comprenden 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)fenol

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a productos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el adrenorreceptor beta-2, por ejemplo, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades respiratorias. Más particularmente, esta invención se refiere a un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende el compuesto 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)fenol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y combinaciones del mismo con otros agentes terapéuticos, en particular éster S-fluorometílico de ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotoico (furoato de fluticasona).

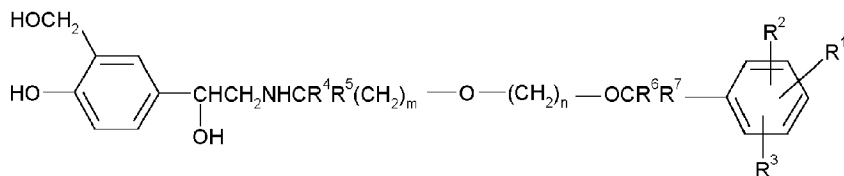
### Antecedentes de la invención

Se han usado agonistas del adrenorreceptor β-2 en la profilaxis y el tratamiento de afecciones clínicas para las que está indicado un agente broncodilatador. Estas afecciones incluyen enfermedades asociadas con la obstrucción de las vías respiratorias tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis estacional y alérgica).

En particular, el asma y otros trastornos relacionados se tratan típicamente con agonistas de los receptores beta-2 adrenérgicos (agonistas beta-2), ya que proporcionan un efecto broncodilatador al paciente, lo que resulta en un alivio de los síntomas de dificultad para respirar. Dentro de la clase de agonistas β-2, actualmente están disponibles compuestos de acción corta para el alivio inmediato, tales como salbutamol, biltolterol, pirbuterol y terbutalina. También existen compuestos de acción más prolongada disponibles comercialmente, tales como salmeterol y formoterol. Aunque el salmeterol y el formoterol son broncodilatadores eficaces, en general su duración de acción en sujetos humanos es de alrededor de 12 horas, de ahí que generalmente se requiera una dosificación diaria.

Aunque los agonistas β-2 proporcionan un alivio sintomático de la broncoconstricción en pacientes, otro componente del asma, es decir la inflamación, requiere a menudo un tratamiento separado. Típicamente, este tratamiento ha sido con un esteroide. Corticosteroides disponibles actualmente para el uso incluyen dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y triamcinolona.

El documento WO 03/024439 describe compuestos de la fórmula general:



y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales.

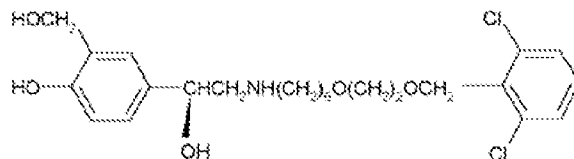
El compuesto 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)fenol se describe específicamente en el documento WO03/024439, al igual que sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de acetato, trifenilacetato, α-fenilcinamato, 1-naftoato y (R)-mandelato.

El compuesto WO02/12265 divulga el compuesto éster S-fluorometílico de ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotoico.

El documento US 2006/0239932 describe una formulación sólida inhalable que comprende 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)fenol, lactosa y estearato de magnesio, para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

### Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)fenol:



Compuesto (I)

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador y un agente ternario, en donde el portador es lactosa, el agente ternario es estearato de magnesio, y en donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre.

Posteriormente en la presente memoria, Compuesto (I) se puede referir a la base libre representada anteriormente, y/o una o más de sus sales, según sea dictado por el contexto.

- Se apreciará que el Compuesto (I) puede existir en forma enantiómeramente pura o como una mezcla de isómeros, por ejemplo, una mezcla racémica.

En una realización, el Compuesto (I) es trifenilacetato de 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol.

En otra realización, el Compuesto (I) es 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol α-fenilcinamato.

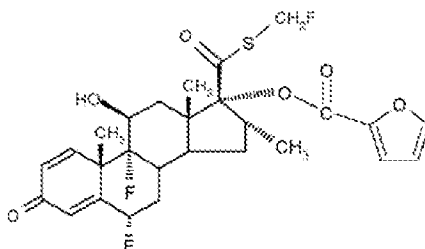
En otra realización, la presente invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende:

a) 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto I), un portador que es lactosa y un agente ternario que emite estearato de magnesio, en donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre;

y

b) éster S-fluorometílico de ácido 6α, 9α-difluoro-17α- [(2-furanilcarbonyl)oxi] -11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotoico



Compuesto (II)

- Tal como se describe en la presente, se trata del uso de dicha formulación farmacéutica y/o dicho producto farmacéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades respiratorias.

También descrito en la presente, el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma y/o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

También se describe en la presente dicha formulación farmacéutica y/o dicho producto farmacéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, tales como asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

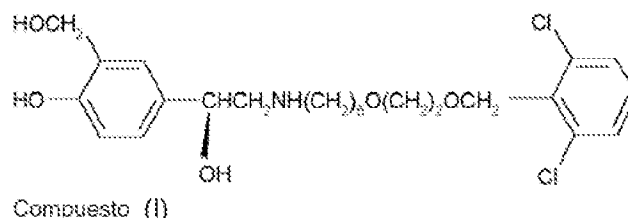
También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un paciente que lo necesite dicha formulación farmacéutica o dicho producto farmacéutico que comprende el Compuesto (I) y el Compuesto (II) en donde el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se administran de forma secuencial o simultánea.

También descrito en la presente, la enfermedad respiratoria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

#### **Descripción detallada de la invención**

En la presente se describe un producto farmacéutico que comprende:

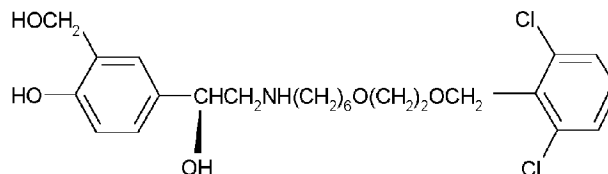
4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Hasta ahora, el 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol (y sus sales) se ha probado ampliamente en estudios en animales y seres humanos y se ha encontrado que demuestra una broncodilatación sostenida a lo largo de un período de 24 horas junto con un perfil de seguridad favorable y así tiene potencial para la administración una vez al día.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación que comprende 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compound I), un portador y un agente ternario, en donde el portador es lactosa, el agente ternario es estearato de magnesio, y en donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre.

Dicha formulación es adecuada para el aporte tópico al pulmón mediante inhalación, y se puede administrar mediante inhalación a través de la nariz o la boca.

Se ha encontrado que las formulaciones de Compuesto (I) con lactosa y estearato magnésico demuestran buenos niveles de estabilidad física y química del producto, incluyendo a concentraciones de producto inferiores.

Dicha formulación se puede preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Estos métodos incluyen generalmente la etapa de asociar el ingrediente activo con dichos vehículo y agente ternario. Así, las formulaciones se pueden preparar al asociar uniformemente e íntimamente el Compuesto (I) con lactosa y estearato magnésico. Si se desea, la formulación se puede cargar en formas de dosificación unitarias adecuadas.

El Compuesto (I) está presente generalmente en una cantidad de 0,020-3,0%, por ejemplo, 0,024-0,8% en peso de la formulación, en donde el peso del Compuesto (I) se calcula como la base libre.

Los medicamentos para la administración mediante inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10 µm, preferiblemente 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño por encima de 20 µm generalmente son demasiado

grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para alcanzar estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo que se producen se pueden reducir de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación por aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

5

El portador, lactosa, generalmente forma de 94 -99%, por ejemplo, 97,7 - 99,0% en peso de la formulación.

En general, el tamaño de partícula del portador, lactosa, será mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Típicamente, la talactosa estará presente como lactosa molida, en donde no más del 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD (diámetro medio de masa) de 60-90 µm y no más del 15% tendrán un MMD de menos de 15 µm.

10

En una realización, la lactosa es lactosa anhidra o monohidrato de lactosa.

15

El estearato de magnesio generalmente está presente en una cantidad de 0,2 a 2%, por ejemplo, 0,6 a 2%%, por ejemplo, 0,75%, 1%, 1,25% o 1,5%.

El estearato magnésico tendrá típicamente un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 50 µm, y más particularmente de 1-20 µm, por ejemplo, 1-10 µm. Como se sabe bien en la técnica, el ácido esteárico puede comprender una mezcla de ácidos esteárico y palmítico; también pueden estar presentes pequeñas cantidades de otros ácidos, p. ej., ácido láurico, ácido mirístico y/o ácido araquídico. De ahí que el estearato magnésico pueda comprender de forma similar una mezcla de sales formadas con dichos ácidos.

20

25

En general, la proporción de ácido esteárico presente es de 40,0 a 100%. Típicamente, la proporción de ácido esteárico está presente en una cantidad de 60 a 75% con la proporción total de ácidos esteárico y palmítico en una cantidad de 90-100% por ejemplo, 96-100%.

En una realización, las susodichas formulaciones consisten en Compuesto (I), lactosa y estearato magnésico.

30

Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, fenilacético, fenilacético sustituido p. ej., metoxifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, mandélico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con metilo, metoxi, halo o fenilo, incluyendo ácido 4-metil-y 4-metoxicinámico y ácido α-fenilcinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-benzenodiacrílico) e isetiónico.

35

40

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) se selecciona de las sales de acetato, 1-naftoato y (R)-mandelato.

En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es la sal de α-fenilcinamato.

45

En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es la sal de trifenilacetato.

En una realización, la invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende trifenilacetato de 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, lactosa y estearato de magnesio.

50

En una realización adicional, la invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que consiste en trifenilacetato de 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, lactosa y estearato de magnesio.

55

En dichas formulaciones, los componentes especificados están presentes generalmente en las cantidades especificadas anteriormente en la presente memoria.

En una realización, la invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende 0,03-0,04% de 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol trifenilacetato, 94 -99%, lactosa y 0,75 - 1,25% de estearato de magnesio.

60

En una realización, la invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende 0,03-0,04% de trifenilacetato de 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-

diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxietyl]-2-(hidroximetil)fenol, 97,7 - 99,0% de lactosa y 0,75 - 1% de estearato de magnesio.

5 Según se apunta anteriormente en la presente memoria, se ha encontrado que el Compuesto (I) demuestra broncodilatación sostenida a lo largo de un período de 24 horas junto con un perfil de seguridad favorable y así se considera que tiene potencial en el tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

10 El asma es una afección crónica, que se caracteriza por obstrucción del flujo de aire extendida, variable y reversible. Los síntomas incluyen tos, estornudos, dificultad respiratoria y/o una sensación de opresión en el pecho. Los ataques de asma están provocados generalmente por la exposición a un desencadenante, tal como polen, polvo u otros alérgenos, que provoca la constricción de las vías respiratorias (broncoconstricción). Se apreciará que un sujeto que sufra una afección tal como asma puede no exhibir variadamente de vez en cuando síntomas manifiestos de las afecciones respiratorias, o puede sufrir ataques periódicos durante los cuales se exhiben síntomas o puede experimentar exacerbaciones o empeoramientos de la afección. En este contexto, el término 'tratamiento' está destinado a abarcar la prevención de estos ataques o exacerbaciones periódicos de la afección existente. Este tratamiento se puede denominar 'tratamiento de mantenimiento' o 'terapia de mantenimiento'. La COPD es una enfermedad crónica caracterizada por obstrucción de las vías respiratorias y flujo espiratorio máximo reducido desde los pulmones que se manifiesta como síntomas diarios persistentes, tales como falta de aliento (disnea) y limitación de la capacidad para realizar actividades diarias o ejercicio. Por otra parte, existen exacerbaciones periódicas de la afección que dan como resultado un empeoramiento de los síntomas del día a día y una limitación de la actividad, y también pueden conducir a la hospitalización del paciente debido a la gravedad de los síntomas del empeoramiento/la limitación. Además, hay un deterioro progresivo en la función pulmonar (avance de la enfermedad) a lo largo de varios años.

El tratamiento broncodilatador en la COPD incluye, pero no se limita necesariamente a, reducir los síntomas, particularmente la disnea, para permitir que un paciente realice más actividades diarias y otras actividades que requieran ejercicio, y prevenir las exacerbaciones.

30 El compuesto (I) se administra por inhalación a una dosis de 25 µg/día (calculada como la base libre). También se describen en la presente, formulaciones que comprenden el Compuesto (I) y específicamente 4-((1*R*)-2-[(6-{2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxietyl]-2-(hidroximetil)fenol trifetilacetato con un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio se pueden administrar por inhalación a una dosis del Compuesto (I) de aproximadamente 1 µg a 100 µg/día, por ejemplo 3, 6,25, 12,5, 25, 50 o 100 µg/día (calculado como la base libre). También descrito en la presente, el Compuesto (I) se puede administrar por inhalación a una dosis de 12,5 µg/día. También descrito en la presente, el Compuesto (I) se puede administrar por inhalación a una dosis de 50 µg/día. Solo una dosis diaria unitaria en la que el Compuesto (I) está presente en una cantidad de 25 µg es de acuerdo con las reivindicaciones. En general, el Compuesto (I) se administrará como una dosis una vez al día

40 En una realización de esta invención, las formulaciones del Compuesto (I) se pueden administrar por medio de diversos tipos de inhaladores de polvo seco, por ejemplo, inhaladores de polvo seco de depósito, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, inhaladores de polvo seco de múltiples dosis premedidas, inhaladores nasales o insufladores.

45 Las formulaciones se presentan en forma de dosificación unitaria. Las composiciones en polvo seco para aporte tópico al pulmón mediante inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio estratificado, para el uso en un inhalador o insuflador. Descrito en la presente, cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 1 µg y 400 µg, por ejemplo, entre 1 µg y 100 µg del Compuesto (I). Solo una dosis diaria unitaria en la que el Compuesto (I) está presente en una cantidad de 25 µg es de acuerdo con las reivindicaciones.

50 El envasado de la formulación es adecuado para la administración de dosis unitarias. En una realización, una composición adecuada para la administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosificación sellados proporcionados sobre un envase o envases para medicamentos montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los receptáculos pueden ser rompibles, despegables o abribles de otro modo uno cada vez y las dosis de la composición en polvo seco se pueden administrar mediante inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la técnica. El envase para medicamentos puede tomar un número de formas diferentes, a modo de ejemplo una conformación de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134A.

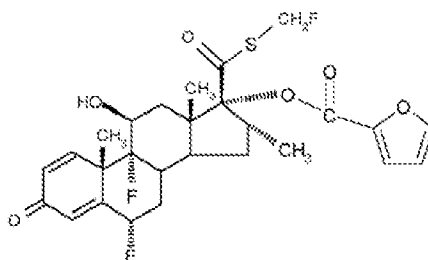
Una composición inhalable de polvo seco también se puede proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, proveyéndose a continuación el dispositivo de un mecanismo de medida para medir una dosis de la composición desde el depósito hasta un canal de inhalación donde la dosis medida es capaz de ser inhalada por un

paciente que inhala por una boquilla del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ de AstraZeneca, TWISTHALER™ de Schering y CLICKHALER™ de Innovata.

Un método de aporte adicional para una composición inhalable de polvo seco es para dosis medidas de la composición que se van a proporcionar en cápsulas (una dosis por cápsula) que a continuación se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente, a demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir de otro modo la cápsula de modo que la dosis pueda entrar en el pulmón del paciente cuando inhale por la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de tales dispositivos, pueden mencionarse ROTAHALER™ de GlaxoSmithKline HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim.

El Compuesto (I) se puede usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como corticosteroides inhalados y/o agentes anticolinérgicos inhalados. El Compuesto (I) y dichos otros agente o agentes terapéuticos se pueden administrar separadamente, secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Así, el Compuesto (I) y dichos otros agente o agentes terapéuticos se pueden formular separadamente y presentar en envases o dispositivos separados, o dichos componentes formulados individualmente se pueden presentar en un solo envase o dispositivo. Cuando sea apropiado, los compuestos individuales se pueden mezclar con la misma formulación y presentar como una combinación farmacéutica fija. En general, estas formulaciones individuales o mezcladas de los compuestos también incluirán vehículos o excipientes farmacéuticos.

En una realización, el Compuesto (I) se puede usar en combinación con éster S-fluorometílico de ácido 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona)



(Compuesto II).

El Compuesto (II) también ha sido objeto de estudios intensivos en modelos en animales y seres humanos y se ha encontrado que es un glucocorticosteroide inhalado de acción prolongada que tiene potencial para la administración a los pulmones una vez al día.

Se considera que el Compuesto (II) tiene potencial en el tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

El Compuesto (II) se puede presentar como una formulación para inhalación, por ejemplo según se describe en el documento WO02/12265. Por lo tanto, por ejemplo, el Compuesto (II) se puede presentar como una formulación de polvo seco, opcionalmente con un portador o excipiente, tal como lactosa o almidón.

Para su uso de acuerdo con la presente invención, el Compuesto (II) se puede administrar por inhalación a una dosis de aproximadamente 25  $\mu$ g a aproximadamente 800  $\mu$ g diariamente y, si es necesario, en dosis divididas. Así, la dosis diaria de compuesto (I) puede ser, por ejemplo, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 u 800  $\mu$ g. En general, el Compuesto (II) se administrará como una dosis diaria.

El Compuesto (II) se puede proporcionar en forma de dosis unitaria, por ejemplo como se describe para el Compuesto (I). Cada dosis unitaria de Compuesto (II) puede contener entre 25 y 800  $\mu$ g. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación de polvo seco que comprende 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto I), un portador que es lactosa y un agente ternario que es estearato de magnesio, y donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25  $\mu$ g, calculada como la base libre, en combinación con 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato de S-fluorometilo (Compuesto II).

En una realización, dicha combinación puede presentarse en forma de un paquete que comprende una formulación de polvo seco de 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto I) mezclado con un portador que es lactosa y un agente ternario que es estearato de magnesio, y donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre, y una formulación separada de éster S-fluorometílico de ácido 6α, 9α-difluoro-17α- [(2-furanilcarbonil)oxi] -11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (Compuesto II). Dicho envase puede comprender dos dispositivos inhaladores separados, que contienen respectivamente las formulaciones separadas de Compuesto (I) y Compuesto (II). Dispositivos inhaladores para el aporte del Compuesto (II) incluyen los descritos anteriormente en la presente memoria para el aporte del Compuesto (I).

Dicho envase también comprende un dispositivo de aporte que permite la contención separada de Compuesto (I) y Compuesto (II) opcionalmente mezclados con uno o más excipientes. Así, por ejemplo, los compuestos individuales de la combinación se pueden administrar simultáneamente pero se almacenan separadamente, p. ej., en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo según se describe en los documentos WO2003/061743 A1, WO2007/012871 A1 y/o WO2007/068896. En una realización, un dispositivo de aporte que permite la contención separada de principios activos es un dispositivo inhalador que tiene dos envases de medicamento en forma de tira de blíster separable, conteniendo cada envase dosis premedidas en cavidades de blíster dispuestas a lo largo de su longitud. Dicho dispositivo tiene un mecanismo de ajuste interno que, cada vez que el dispositivo se acciona, abre por separación una cavidad de cada tira y sitúa los envases de modo que cada dosis nuevamente expuesta de cada envase sea adyacente a un conducto que comunica con una boquilla del dispositivo. Cuando el paciente inhala por la boquilla, cada dosis se extrae simultáneamente de su cavidad asociada hacia el conducto y es arrastrada a través de la boquilla al tracto respiratorio del paciente. Así, cada vez que se usa el dispositivo, se administra al paciente una combinación que consiste en una dosis procedente de cada envase de medicamento.

Otro dispositivo que permite la contención separada de diferentes compuestos es DUOHALER™ de Innovata.

La presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende una combinación del Compuesto (I), de acuerdo con la reivindicación 1, y el Compuesto (II), en donde al menos el Compuesto (I) se formula con estearato de magnesio.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende

(a) una formulación en polvo seco de 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto I) en mezcla con un portador que es lactosa y un agente ternario que es estearato de magnesio, en donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre, y

(b) una formulación en polvo seco de éster S-fluorometílico de ácido 6α, 9α-difluoro-17α- [(2-furanilcarbonil)oxi] -11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (Compuesto II).

En una realización de la invención, el Compuesto (I) es 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol α-fenilcinamato.

En una realización adicional, se proporciona un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que contiene como formulaciones separadas:

(a) una formulación en polvo seco que comprende 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto I), un portador que es lactosa y un agente ternario que es estearato de magnesio, en donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre, y

(b) una formulación en polvo seco que comprende éster S-fluorometílico de ácido 6α, 9α-difluoro-17α- [(2-furanilcarbonil)oxi] -11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (Compuesto II).

En una realización de esta invención, el Compuesto (I) es 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol α-fenilcinamato.

En general, cada uno de los agentes terapéuticos descritos en la presente puede emplearse en forma enantioméricamente pura, pero se apreciará que la invención se extiende a la mezcla de isómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, en relación con cualquiera o ambos de dichos agentes terapéuticos.

También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) el uso de una formulación que comprende un compuesto (I), un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por el adrenorreceptor beta-2, por ejemplo, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades respiratorias.



También descrito en la presente, el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades respiratorias.

- 5 También descrito en la presente, el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma y/o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) es el uso de una formulación que comprende un Compuesto (I), un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio, en combinación con un compuesto (II) en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por el adrenorreceptor beta-2, por ejemplo, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades respiratorias.

15 También descrito en la presente (no de acuerdo con la invención), el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades respiratorias, mediante la administración simultánea o secuencial del Compuesto (I) y el Compuesto (II).

20 También descrito en la presente (no de acuerdo con la invención), el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma y/o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mediante la administración simultánea o secuencial del Compuesto (I) y el Compuesto (II).

25 También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) una formulación que comprende un compuesto (I), un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, tales como asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

30 También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) una formulación que comprende un compuesto (I), un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio, en combinación con el Compuesto (II) para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, tales como asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite, un producto farmacéutico que comprende una formulación que comprende un compuesto (I), un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio.

40 También se describe en la presente (no de acuerdo con la invención) un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, cuyo método comprende administrar, ya sea secuencial o simultáneamente, a un paciente que lo necesite, un producto farmacéutico que comprende una formulación que comprende un compuesto (I), un portador tal como lactosa y un agente ternario tal como estearato de magnesio, y el Compuesto (II).

45 También descrito en la presente, la enfermedad respiratoria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

También descrito en la presente, el producto farmacéutico puede usarse para el tratamiento de enfermedades respiratorias, y más específicamente el tratamiento de asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mediante la administración simultánea o sucesiva del Compuesto (I) y el Compuesto (II).

- 50 El éster S-fluorometílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico se puede preparar como se describe en el documento WO 2002/12265.

55 El 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, y sus sales, incluyendo triacetato de 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, se pueden preparar como se describe en el documento WO 2003/024439.

### **Estudios clínicos del Compuesto (I) y el Compuesto (II)**

60 El Compuesto (I) como la sal de  $\alpha$ -fenilcinamato y la sal de trifenilacetato se ha estudiado en un número de estudios farmacológicos clínicos, incluyendo estudios de dosis individuales y repetidas. Además, estos estudios han evaluado el Compuesto (I) con los excipientes octaacetato de celobiosa y estearato magnésico.

En pacientes asmáticos, se observó una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en el FEV1 valle (24 horas) para todas las dosis de Compuesto (I) en comparación con placebo. Dosis individuales de 25  $\mu$ g a 100  $\mu$ g de

trifenilacetato de Compuesto (I) (que contenían lactosa y estearato magnésico) demostraban una duración de acción de 24 horas según se determinaba por un incremento de 200 ml o más de media de FEV<sub>1</sub> de 23 a 24 horas después de la dosis frente a placebo.

- 5 En un estudio en pacientes asmáticos, 100 µg de trifenilacetato de Compuesto (I) formulado con lactosa y estearato magnésico han mostrado un inicio de acción favorable.

- 10 En pacientes con EPOC, el tratamiento con 100 µg y 400 µg de alfa-fenilcinamato del Compuesto (I) (con lactosa sola) logró una diferencia media ajustada clínicamente relevante con respecto al placebo en la media ponderada del FEV<sub>1</sub> (22 a 24 horas) de >100 mL. Dosis individuales de 25 µg a 100 µg de trifenilacetato de Compuesto (I) (que contenían lactosa y estearato magnésico) demostraban una duración de acción de 24 horas según se determinaba por un incremento de 190 ml o más en el FEV<sub>1</sub> de 23 a 24 horas después de la dosis frente a placebo).

- 15 El Compuesto (II) se ha estudiado en un número de estudios farmacológicos clínicos, incluyendo estudios de dosis individuales y repetidas y en un intervalo de dosis. Además, estos estudios han evaluado el Compuesto (II) con los excipientes octaacetato de celobiosa y estearato magnésico.

- 20 En pacientes asmáticos, se observó una mejora estadística y clínicamente significativa en el FEV<sub>1</sub> valle (24 horas) a dosis de 100 a 400 µg del Compuesto (II) en comparación con el placebo.

También se llevó a cabo un estudio para evaluar la farmacodinámica y la farmacocinética del Compuesto (I) y el Compuesto (II) cuando se administran separadamente y en combinación como una sola dosis desde un nuevo dispositivo para polvos secos en sujetos sanos.

## 25 **Formulaciones farmacéuticas**

### **Preparación de mezclas**

- 30 Se usó monohidrato de lactosa de calidad farmacéutica que cumple los requisitos de Ph.Eur/USNF. Antes del uso, el monohidrato de lactosa se tamizó a través de un tamiz grueso (tamaño de malla 800 micras) para desagregar el material. El acetato de trifenilo del Compuesto (I) se micronizó antes de su uso en un micronizador APTM para dar un MMD (diámetro medio de masa) de 2 a 5 micras.

- 35 Se utilizó estearato de magnesio de grado farmacéutico, que cumple con los requisitos de Ph.Eur/NF, tal como se suministra con un tamaño de partícula mediano en masa < 10 micras.

- 40 El estearato magnésico (típicamente 130 g) se combinó como monohidrato de lactosa y se mezcló usando bien un mezclador de alta cizalladura (un mezclador de la serie QMM, PMA o TRV) o bien una batidora de tamboreo de baja cizalladura (un mezclador Turbula) para proporcionar una premezcla de estearato magnésico/lactosa, posteriormente denominada en la presente mezcla A.

- 45 La mezcla B final se obtuvo al premezclar en primer lugar una cantidad apropiada de la mezcla A con trifenilacetato de compuesto (I) (típicamente 5-165 g) usando bien un mezclador de alta cizalladura (un mezclador de la serie QMM, PMA o TRV) o bien una batidora de tamboreo de baja cizalladura (un mezclador Turbula) y a continuación mezclando esa premezcla de mezcla A/trifenilacetato de compuesto (I) con la mezcla A adicional en una relación en peso apropiada para proporcionar la combinación B que contiene el estearato magnésico en la cantidad requerida. El trifenilacetato de Compuesto (I) se combinó con monohidrato de lactosa y se mezcló usando un mezclador de la serie TRV de alta cizalladura. La concentración final de trifenilacetato de compuesto (I) en las mezclas estaba típicamente en el intervalo 0,02% p/p-0,8% p/p de equivalente de base libre.

- 50 La composición mezclada se transfirió a tiras de blíster (la cantidad media nominal típica de mezcla B por blíster es 12,5-13,5 mg) del tipo generalmente usado para el suministro de polvo seco para inhalación y las tiras de blíster se sellaron del modo habitual.

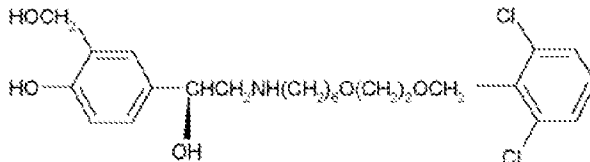
- 55 Usando el procedimiento descrito anteriormente, se prepararon las siguientes formulaciones a modo de ejemplo:

Mezcla N°	Masa de Estearato magnésico	Masa de trifenilacetato de compuesto (I) (micronizado) <sup>1</sup>	Masa de lactosa	Cantidad por blíster
1	130 g	5,0 g	Hasta 13 kg	13 mg
2	130 g	10,3 g	Hasta 13 kg	13 mg
3	130 g	20,7 g	Hasta 13 kg	13 mg
4	130 g	41,3 g	Hasta 13 kg	13 mg

<b>Mezcla N°</b>	<b>Masa de Estearato magnésico</b>	<b>Masa de trifenilacetato de compuesto (I) (micronizado)<sup>1</sup></b>	<b>Masa de lactosa</b>	<b>Cantidad por blíster</b>
5	130 g	82,7 g	Hasta 13 kg	13 mg
6	130 g	165,4 g	Hasta 13 kg	13 mg
1. La cantidad de trifenilacetato de compuesto (I) usada se basa en un factor de conversión de base en sal de 1,59				

## REIVINDICACIONES

1. Un inhalador que contiene una dosis diaria unitaria de una formulación farmacéutica que comprende 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol:



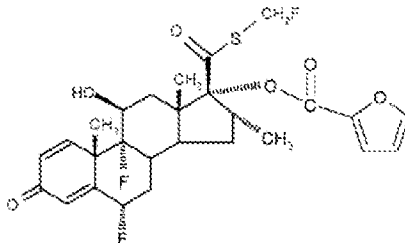
Compuesto (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador y un agente ternario,

en donde el portador es lactosa, el agente ternario es estearato de magnesio, y

en donde el Compuesto (I) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg, calculada como la base libre.

2. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Compuesto (I) es 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol α-fenilcinamato.
3. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el portador es monohidrato de lactosa.
4. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene una dosis diaria unitaria que contiene una formulación farmacéutica que comprende éster S-fluorometílico de ácido 6α, 9α-difluoro-17α- [(2-furanilcarbonyl)oxi] -11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico:



Compuesto (II)

5. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el Compuesto (II) está presente en la dosis diaria unitaria en una cantidad de 25 µg a 800 µg.
6. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se presentan en una forma adaptada para la administración secuencial.
7. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se presentan en una forma adaptada para la administración simultánea.
8. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se presentan como composiciones separadas.