

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENEN
INHIBIDORES DE CANALES TASK-1 Y TASK-3 Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS

5 La presente solicitud se refiere a nuevas formas de administración farmacéutica que contienen inhibidores potentes y selectivos de los canales TASK-1 y/o TASK-3 y a su uso para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y el ronquido.

10 Los canales de potasio son prácticamente proteínas de membrana ubicuas que están involucradas en una gran cantidad de distintos procesos fisiológicos. Aquí también se incluye la regulación del potencial de membrana y la excitabilidad eléctrica de las neuronas y las células musculares. Los canales de potasio se dividen en tres grupos principales que difieren en la cantidad de dominios transmembrana (2, 4 o 6). El

15 grupo de canales de potasio donde dos dominios que forman poros están flanqueados por cuatro dominios transmembrana se denominan canales K2P (Two-pore domain K^+). Funcionalmente, los canales K2P median, de forma sustancialmente independiente del tiempo y el voltaje, las corrientes de fondo K^+ y su aporte al mantenimiento del potencial de membrana en reposo es esencial. La familia de los canales K2P comprende

20 15 miembros que se dividen en seis subfamilias, en base a las similitudes de secuencia, estructura y función: TWIK (Tandem pore domain halothane inhibited K^+ channel (canal de potasio de dominio poro en tándem inhibido por halotano)), TREK (TWIK-related K^+ channel (canal de K^+ relacionado con TWIK)), TASK (TWIK-related acid-sensitive K^+ channel (canal de K^+ sensible al ácido relacionado con TWIK)), TALK

25 (TWIK-related alkaline pH activated K^+ channel (canal de potasio activado por pH alcalino relacionado con TWIK)), THIK (Tandem pore domain halothane inhibited K^+ channel (canal de potasio de dominio poro en tándem inhibido por halotano)) y TRESK (TWIK-related spinal cord K^+ channel (canal de potasio de la médula espinal relacionado con TWIK)).

30 De interés particular son TASK-1 (KCNK3 o K2P3.1) y TASK-3 (KCNK9 o K2P9.1) de la subfamilia TASK (*canal de K^+ sensible al ácido relacionado con TWIK*). Funcionalmente, estos canales se caracterizan por el hecho de que, durante el mantenimiento de las cinéticas independientes al voltaje, tienen flujos de "filtrado" o de "fondo" que fluyen a través de ellos y responden a varias influencias fisiológicas y

35 patológicas aumentando o reduciendo su actividad. La reacción sensible a un cambio

del valor de pH extracelular es característica de los canales TASK: Con un valor de pH ácido se inhiben los canales y con un valor de pH alcalino se activan.

Los canales TASK-1 y TASK-3 desempeñan un papel en la regulación de la respiración. Ambos canales se expresan en las neuronas respiratorias del centro respiratorio en el tronco cerebral, entre otras en neuronas que generan el ritmo respiratorio (el grupo respiratorio ventral con el complejo de pre-Bötzinger) y en el locus cerúleo noradrenérgico *Locus caeruleus* y también en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Debido a la dependencia del pH, aquí los canales TASK tienen la función de un sensor que traduce los cambios en el valor de pH extracelular a las señales celulares correspondientes [Bayliss *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. TASK-1 y TASK-3 también se expresan en el glomus carotídeo (*Glomus caroticum*), un paraganglioma, que mide el valor de pH, el contenido de O₂ y CO₂ de la sangre y transmite señales al centro respiratorio en el tronco cerebral para regular la respiración. Se demostró que los ratones con inactivación de TASK-1 tienen una respuesta ventilatoria reducida (aumento de la velocidad de respiración y el volumen corriente) a la hipoxia y la hipercapnia normóxica [Trapp *et al.*, *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Adicionalmente, los canales TASK-1 y TASK-3 se demostraron en las motoneuronas del nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*), el 12° nervio craneal, que tiene un papel importante en mantener abiertas las vías respiratorias superiores [Berg *et al.*, *J. Neurosci.* 24, 6693-6702 (2004)].

En un modelo de apnea del sueño en un cerdo anestesiado, la administración nasal de un bloqueador del canal de potasio que bloquea el canal TASK-1 en el rango nanomolar produjo la inhibición de la colapsabilidad de la musculatura respiratoria faríngea y la sensibilización del reflejo de presión negativa de las vías respiratorias superiores. Se supone que la administración nasal del bloqueador del canal de potasio despolariza los mecanorreceptores en las vías respiratorias superiores y a través de la activación del reflejo de presión negativa, produce un aumento de la actividad de la musculatura de las vías superiores, por lo tanto estabilizando las vías respiratorias superiores y evitando el colapso. En virtud de la estabilización de las vías respiratorias superiores, el bloqueo del canal TASK puede ser de gran importancia para la apnea obstructiva del sueño y también para el ronquido [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio relacionado con el sueño que se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores. Cuando se inspira aire, la permeabilidad de las vías

respiratorias superiores se garantiza por la interacción de dos fuerzas opuestas. Los efectos dilatadores de la musculatura de las vías respiratorias superiores contrarrestan la presión intraluminal negativa, la cual contrae el lumen. La contracción activa del diafragma y los otros músculos respiratorios auxiliares genera una presión negativa en las vías respiratorias, por lo que constituye la fuerza motora de la respiración. La estabilidad del tracto respiratorio superior se determina sustancialmente mediante la propiedad de coordinación y contracción de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores.

El músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) desempeña un papel determinante en la patogénesis de la apnea obstructiva del sueño. La actividad del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) aumenta al reducirse la presión en la faringe en el sentido de un mecanismo de compensación dilatador. Inervado por el nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*) lleva la lengua hacia adelante y hacia abajo, ensanchando por lo tanto la vía respiratoria faríngea [Verse *et al.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. La tensión de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores se modula, por ejemplo, mediante mecanorreceptores/receptores de estiramiento en la cavidad nasal-faríngea [Bouillette *et al.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. En los pacientes dormidos que sufren de graves apneas del sueño, con anestesia local del tracto respiratorio superior, se observa una reducción adicional de la actividad del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Los pacientes que sufren de apnea obstructiva del sueño tienen una mortalidad y morbilidad altas como resultado de trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, infarto de miocardio y apoplejía [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

En el caso de la apnea central del sueño, debido a la disminución de la función cerebral y la disminución de la regulación respiratoria ocurren inhibiciones episódicas del impulso respiratorio. Los trastornos respiratorios centrales tienen como resultado paros respiratorios mecánicos, es decir, durante estos episodios no hay actividad respiratoria; temporalmente, todos los músculos respiratorios, incluyendo el diafragma, se encuentran en reposo. En el caso de la apnea central del sueño no hay obstrucción de las vías respiratorias superiores.

En el caso del ronquido primario, del mismo modo tampoco hay obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, debido a la constricción de las vías respiratorias superiores, aumenta la velocidad de flujo del aire que se inhala y exhala. Esto, junto con la relajación de la musculatura, produce que los tejidos blandos de la

cavidad oral y la faringe aleteen en el flujo de aire. Esta vibración suave genera los típicos sonidos del ronquido.

El ronquido obstructivo (*upper airway resistance syndrome, heavy snoring* [síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquido fuerte], síndrome de hipopnea) es producido por una obstrucción parcial repetida de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Esto tiene como resultado una mayor resistencia respiratoria y por lo tanto un aumento del trabajo de respiración con fluctuaciones significativas de la presión intratorácica. Durante la inspiración, la presión intratorácica negativa puede alcanzar valores similares a los que se encuentran como resultado de una obstrucción completa de las vías respiratorias durante la apnea obstructiva del sueño. Las consecuencias patofisiológicas para el corazón, la circulación y la calidad del sueño corresponden con las de la apnea obstructiva del sueño. Tal como sucede con la apnea obstructiva del sueño, se supone que la patogénesis es un mecanismo de reflejo disminuido de los músculos dilatadores de la faringe durante la inspiración al estar durmiendo. Frecuentemente, el ronquido obstructivo es la etapa preliminar de la apnea obstructiva del sueño [Hollandt *et al.*, *HNO* 48, 628-634 (2000)].

Las opciones de tratamiento disponibles actualmente para el ronquido y ASO son limitadas. Desde la década de 1980, se sabe que las mezclas de sustancias surfactantes reducen la resistencia del tracto respiratorio superior y los ronquidos [Widdicombe and Davies, *Eur Resp J* 1, 785-791 (1988)]. Estas mezclas contienen NaCl, glicerol, polisorbato 80 y cloruro de benzalconio. A partir de experimentos con perros que recibieron estas inyecciones en la faringe, se concluyó que estas mezclas reducen la resistencia del tracto respiratorio superior, aumentan la actividad del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) durante la inhalación y la exhalación, y reducen los ronquidos. En el artículo de Widdicombe no se menciona la AOS, ni se ha demostrado en este que pueda evitarse el colapso de las vías respiratorias superiores que conduce a la apnea. El modelo de Widdicombe y Davies, por lo tanto, no es predictivo de AOS.

Una composición que consiste en: 0,26% de glicerol, 0,2% de polisorbato 80, 0,9% de cloruro de sodio y 0,15% de sorbato de potasio (sin cloruro de benzalconio) está disponible en el mercado como Asonor® para el tratamiento de los ronquidos. En un estudio realizado por la University State Hospital en Copenhague se evaluó la eficacia de la administración nasal de Asonor® en comparación con “Asonor®” sin polisorbato 80 con el objetivo de mejorar los ronquidos. Tanto Asonor® como “Asonor®” sin polisorbato 80 causaron una mejora significativa de los ronquidos [Report from the Departement of Neurology, University State Hospital, Copenhague,

Dinamarca. The effect of nasal application of Asonor[®] and Polyglycoside 80 on snoring and sleep apnoea, 1989, <http://www.chrapat.sk/img/klinicka-dokumentacia.pdf>].

El documento EP 2595685 B1 (patente de Los Estados Unidos con n.º 9.132.243 B1) reivindica un producto farmacéutico que comprende un recipiente que contiene una sustancia líquida antirronquido, conteniendo el recipiente un canal de salida de líquido que está configurado para suministrar la sustancia líquida anti-ronquidos directamente en un conducto nasal en forma de una corriente en chorro. La sustancia antirronquido líquida es una solución antirronquidos que comprende cloruro de sodio, glicerol, polisorbato y edetato de sodio y, opcionalmente, sorbato de potasio como conservante.

En los documentos presentados originalmente de solicitud de patente EP 2595685 B1 y patente de Los Estados Unidos con n.º 9.132.243 B1 no se ha divulgado una terapia para apnea o AOS. En el documento EP 2595685 B1 se reivindica la sustancia anti-ronquido descrita para su uso en el tratamiento del ronquido y del paro respiratorio (apnea).

Actualmente no hay una terapia farmacológica disponible para el tratamiento de la AOS. Las cirugías y los dispositivos orales tienen una efectividad limitada. El estándar de tratamiento es la terapia con el sistema de Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Sin embargo, debido a la inconveniencia, la tasa de adherencia de esta terapia es solo del 50-70% y el sistema se usa en promedio no más de 4 horas por noche.

De los documentos PCT/EP2016/079973 y PCT/EP2016/079544 (sin publicar) se conocen sustancias nuevas que actúan como inhibidores potentes y selectivos de los canales TASK-1 y/o TASK-3 y, como tales, son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y el ronquido, así como otros trastornos.

La duración de la acción de los inhibidores potentes y selectivos de los canales TASK-1 y/o TASK-3 descritos en los documentos EP 15199270.8 y EP 15199268.2 no siempre es suficiente en el caso de la administración nasal, lo que hace necesaria una nueva dosificación durante la noche y, por lo tanto, significa una interrupción del descanso nocturno o del sueño.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una terapia farmacológica eficaz para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y el ronquido, que represente una alternativa al tratamiento con el sistema de CPAP.

Otro objetivo de la presente invención es aumentar la tasa de adherencia al tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y el ronquido por el paciente, en comparación con el estándar actual de terapia (terapia de AOS: sistema CPAP). Para ello, esta terapia alternativa debería ser
5 fácil y conveniente de usar, y no molestar a la persona que está durmiendo. Además, esta terapia alternativa debería permitir un sueño sin interrupciones por medicación con una dosificación una vez al día antes de dormir.

Otro objetivo de la presente invención es por lo tanto proporcionar las sustancias
10 farmacológicamente activas para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y el ronquido en una forma de administración adecuada para administración nasal o faríngea una vez al día a la hora de acostarse. En particular, es un objetivo de la presente invención proporcionar una
15 terapia farmacológicamente eficaz para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y el ronquido en la que la duración de la acción es de al menos 4 horas.

Extender la duración de la acción de los medicamentos administrados por vía
20 nasal es difícil. Debido a las condiciones fisiológicas, el tiempo de residencia de los fármacos, partículas, cápsulas y similares en las células epiteliales es corto. El epitelio consiste en parte de células ciliadas, que tienen estructuras pilosas que contienen cilios. Estos están cubiertos por una capa mucosa (moco), que es transportada por un movimiento coordinado de los cilios en dirección de la faringe. A la capa mucosa se
25 adhieren partículas extrañas y microorganismos después de la absorción nasal, los cuales junto con el moco son transportados mediante el aclaramiento (*Clearance*) mucociliar en dirección de la faringe y el esófago. Como resultado, el aclaramiento mucociliar contrarresta la absorción nasal de sustancias activas y, en particular, representa un desafío para lograr una prolongación de la acción. La velocidad de flujo
30 del moco es de aproximadamente 5 mm por minuto, por lo que se renueva cada 15-20 minutos. Para soluciones y polvos aplicados nasalmente, por lo tanto, también se determinaron tiempos de vida medios de aclaramiento de 15 minutos [Illum *et al.*, *Int J Pharm.* 39, 189-199 (1987)], de modo que, en principio, las sustancias activas solo permanecen brevemente en la mucosa para lograr un efecto.

35 Un método para lograr la prolongación de la acción de la aplicación nasal, es

extender el tiempo de contacto entre la sustancia activa y el sitio de absorción en la nariz, las células epiteliales. Mediante un tiempo de contacto más extendido, aumenta la absorción de fármaco en la nariz. La absorción de sustancia activa puede tener lugar durante un período de tiempo relativamente largo, de modo que, por un lado, se puede
5 lograr una acción o duración de acción prolongada y, por otro lado, se puede aumentar la cantidad total de fármaco absorbido. Los métodos para aumentar el tiempo de contacto entre el fármaco y las células epiteliales incluyen el aumento de la viscosidad, el uso de polímeros bioadhesivos o el uso de micropartículas.

Pennington et al. ya en 1988 pudo demostrar, que la tasa de aclaramiento se
10 puede reducir al aumentar la viscosidad de las soluciones aplicadas por vía nasal con hidroxipropilmetilcelulosa [Pennington *et al.*, *Int J Pharm.* 43, 221-224 (1988)]. Con el aumento del contenido de polímero y, por lo tanto, el aumento de la viscosidad se extendió la vida media de 1 hora a 2,2 horas. Comparado con las vidas medias observadas por Illum et al. [Illum *et al.*, *Int J Pharm.* 39, 189-199 (1987)] para
15 soluciones de 15 minutos, el aumento de la viscosidad por lo tanto condujo a extensión significativa de la vida media. Sin embargo, las soluciones viscosas y los sistemas semisólidos tales como geles, cremas y ungüentos son más difíciles de aplicar que las formulaciones de baja viscosidad. La pulverización por aerosol ya no es posible y una dosificación exacta con ayuda de aplicadores en el caso de sistemas semisólidos es más
20 difícil. Además, los sistemas semisólidos aplicados nasalmente pueden conducir a un bloqueo que puede interferir con la respiración nasal. Además de la administración de soluciones de alta viscosidad y geles listos para usar, también es concebible la administración de geles *in situ* [Majithiya et al., *AAPS PharmSciTech* 7 (3), artículo 67 (2006)]. Aquí, la gelificación se activa solo dentro la nariz, por ejemplo, por un cambio
25 en la temperatura, un cambio en el valor de pH o la presencia de iones. Como resultado, se puede aplicar una solución de baja viscosidad y la formulación viscosa está disponible en el sitio de deposición, la mucosa nasal, con sus efectos positivos después de la gelificación. Como resultado se pueden utilizar sistemas de dosificación para la aplicación que permiten una aplicación precisa y simple. Sin embargo, estas son formas
30 de administración complejas y costosas, ya que la formación del gel se debe ajustar con precisión. Si la gelificación es causada, por ejemplo, por un cambio en la temperatura, se debe garantizar que la gelificación se active solo a temperaturas fisiológicas, sin embargo, se impida durante el almacenamiento. Por lo tanto, por un lado, se imponen requisitos especiales para el almacenamiento y la manipulación a fin de evitar la
35 gelificación prematura; por otro lado, el costo de desarrollo y producción de un sistema

tan sensible es muy elevado.

El almidón y el quitosano se usan con frecuencia como polímeros bioadhesivos [Illum *et al.*, *J Controlled Release* 87, 187-198 (2003)]. El quitosano es un polisacárido bioadhesivo y puede interactuar bien con las células epiteliales y la capa de la mucosa.

5 Esto provoca un mayor tiempo de contacto, que está disponible para la administración de fármacos a través de la membrana. El quitosano se conoce ampliamente en la literatura, pero principalmente se trata de experimentos *in vitro*. Hasta el momento, el quitosano no ha sido aprobado para la aplicación nasal (FDA Drug Databases, Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products) y no se ha investigado a fondo la
10 toxicidad latente a largo plazo para la aplicación nasal crónica.

Otra forma de prolongar el efecto después de la administración nasal de la sustancia activa es la encapsulación del fármaco en micropartículas poliméricas [Cerchiara *et al.*, *Eur J Pharm Biopharm.* 61, 195-200 (2005)]. Para esto, la sustancia activa se incluye en un polímero adecuado, que tiene una baja solubilidad en agua, o en
15 una combinación de polímeros, que además permite la adhesión de las micropartículas cargadas de sustancia activa a la membrana mucosa nasal. Después de introducir esta forma de dosificación en la nariz, la sustancia activa se libera de las micropartículas dependiendo de la naturaleza del polímero utilizado, por difusión y/o por degradación / erosión del polímero en forma retardada, lo que da como resultado una acción
20 prolongada de la sustancia activa en el sitio de acción. Si la combinación de polímeros utilizada, a partir de la cual se componen las micropartículas, además tiene la propiedad de adherirse a la membrana mucosa nasal, entonces se puede esperar un tiempo de permanencia más prolongado y, por lo tanto, la duración de la acción de la medicación aplicada en la nariz. Especialmente la combinación de micropartículas y polímeros
25 bioadhesivos, por lo tanto, representa un enfoque muy descrito para extender la duración de la acción en la administración nasal, ya que se combinan dos principios: la liberación retardada y el aumento en el tiempo de contacto. Así las micropartículas se pueden producir directamente a partir de un polímero bioadhesivo [Illum *et al.*, *Int J Pharm.* 39, 189-199 (1987)] o se pueden usar otros polímeros, tales como poli(láctico-co-glicólico (PLGA) para la producción de las micropartículas, que luego, en un paso
30 adicional, se recubren con el polímero bioadhesivo [Pawar *et al.*, *Am Assoc Pharmac Sci J* 12, 130-137 (2010)].

Además de usar las micropartículas descritas anteriormente, la prolongación de la liberación de la sustancia activa también puede producirse mediante el uso de la
35 sustancia activa suspendida en lugar de disuelta. Por ejemplo, la sustancia activa

utilizada es micronizada (trituration para formar micropartículas de sustancia activa) e incorporada a una fase líquida (suspendida). Después de la aplicación en la nariz, las partículas de sustancia activa se disuelven en el sitio de acción en forma retardada. Solo la droga disuelta se puede absorber a través de la mucosa nasal y luego se vuelve efectiva. La cinética de disolución, que determina la prolongación del efecto, depende, entre otras cosas, de las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, solubilidad, tamaño de partícula) de la sustancia activa utilizada. Mediante la administración de suspensiones cristalinas de glucocorticoides, se pudo, por ejemplo, lograr una prolongación del efecto local [Rygg *et al.*, *Pharm Res.* 33, 909-921(2016)].

El procesamiento de ingredientes activos en suspensiones de cristales, así como la encapsulación de ingredientes activos en micropartículas poliméricas con el objetivo de prolongar la acción después de la administración nasal, tiene numerosas desventajas.

Por un lado, la producción de tales formas de administración es técnicamente muchas veces más compleja en comparación con, por ejemplo, soluciones de sustancias activas. La preparación de suspensiones de cristales y micropartículas poliméricas requiere una gran cantidad de pasos secuenciales de proceso que influyen significativamente en la calidad de la forma de administración terminada. La funcionalidad de estas formas complejas de administración se puede ver afectada negativamente debido a la falta de estabilidad de almacenamiento. Así, por ejemplo, durante el almacenamiento las suspensiones de cristales muestran una sedimentación de partículas (incluida la formación de sedimentos) y/o cambios en el tamaño de partícula primaria, lo que conduce a la falta de homogeneidad dentro de la forma de administración y, por lo tanto, a dosificaciones incorrectas.

Por otro lado, la preparación de suspensiones de cristales y micropartículas poliméricas requiere el uso de numerosos estabilizantes y formadores de matrices poliméricas que, después de la administración nasal, pueden conducir a incompatibilidades / irritaciones locales. Por ejemplo, se sabe que numerosos estabilizantes pueden provocar efectos indeseables sobre la movilidad ciliar, la lisis celular y la inactivación de enzimas [Schinichiro *et al.*, *Int J Pharm.* 9, 173-184 (1981)]. Durante la degradación hidrolítica de polímeros tales como poliésteres biorreabsorbibles (por ejemplo, PLGA), que a menudo se usan como formadores de matriz para micropartículas, se liberan productos de degradación (por ejemplo, ácido láctico y ácido glicólico) que pueden disminuir mucho el valor de pH local, lo que puede causar una irritación local. Las irritaciones locales también pueden ser provocadas por las partículas mismas.

Además, especialmente el uso de sistemas particulados, tales como suspensiones cristalinas y micropartículas poliméricas, que están asociados con una liberación retardada y disolución del ingrediente activo, puede ocasionar que una porción irreproducible de la dosis sea transportada e ingerida como partículas no disueltas antes de la absorción, debido al aclaramiento mucociliar. La ingestión de sustancia activa puede a su vez conducir a una gran variabilidad de la exposición [Malinovsky et al., Br J Anaesthesia 77, 203-207 (1996)].

Además, el uso de suspensiones de cristal y micropartículas poliméricas se asocia con instrucciones de uso más complejas, lo que puede conducir a errores de aplicación, que a su vez ponen en peligro el éxito terapéutico deseado.

Las desventajas de las formulaciones descritas para prolongar el efecto de las sustancias activas administradas nasalmente, como sistemas viscosos, suspensiones cristalinas y micropartículas, son los altos costos de producción, la complejidad de estas formas de administración, el riesgo de gran variabilidad en la exposición y la falta de seguridad del uso excipientes (por ejemplo, polímeros) para la aplicación nasal.

Sorprendentemente, se ha demostrado en la presente invención que la administración nasal de una formulación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o de una sal de uso farmacéutico del mismo en del 1% al 100% p/v de glicerol prolonga significativamente la duración de la acción del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o del hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o de una sal de uso farmacéutico del mismo, dependiendo de la dosis del mismo.

Un objeto de la presente invención es una formulación farmacéutica estable para aplicación nasal o faríngea que contiene:

una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo en del 1% al 100% p/v de glicerol y opcionalmente al menos un adyuvante; donde la formulación presenta un valor de pH de 4 a 8.

Una administración nasal o faríngea de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o de una sal de uso farmacéutico del mismo en una formulación que contiene un regulador de pH y un solubilizante sin la adición de glicerol, no prolongó la duración de la acción incluso al aumentar la dosis del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3.

Sorprendentemente, las formulaciones que contienen también una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o de una sal de uso farmacéutico del mismo y que contiene 20% p/v del glicerol estructuralmente muy similar al propilenglicol (en lugar de glicerol) y un regulador de pH y un solubilizante no mostraron una prolongación de la duración de la acción del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3.

También las formulaciones que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o de una sal de uso farmacéutico del mismo y un 1,25% p/v de la sustancia que aumenta la viscosidad Na-carboximetilcelulosa (Na-CMC) (en lugar de glicerol) y un regulador de pH y un solubilizante no mostraron una prolongación de la duración de la acción del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3. Esto indica que un aumento de la viscosidad provocado por la adición de glicerol no puede ser la razón decisiva para la prolongación de la duración de la acción observada con las formulaciones según la invención.

Una composición que contiene un solubilizante y un 2,13% p/v de glicerol en un regulador de pH sin ingrediente activo no mostró ningún efecto en la presente invención. Esto es sorprendente porque en la composición mencionada anteriormente, disponible comercialmente con el nombre Asonor[®], compuesta de 0,26% de glicerol, 0,2% de polisorbato 80, 0,9% de cloruro de sodio y 0,15% sorbato de sodio, se observó una mejora significativa en el ronquido. También se observó el mismo efecto para una composición que consiste en 0,26% de glicerol, 0,9% de cloruro de sodio y 0,15% de sorbato de potasio, es decir, en ausencia de polisorbato 80. [Report from the Departement of Neurology, University State Hospital, Copenhagen, Dinamarca. The effect of nasal application of Asonor[®] and Polyglycoside 80 on snoring and sleep apnoea, 1989, <http://www.chrapat.sk/img/klinicka-dokumentacia.pdf>]. Widdicombe et al. Suponen que dicha mezcla que contiene cloruro de sodio, glicerol, polisorbato 80 y cloruro de benzalconio, que aumenta la tensión de los músculos de las vías respiratorias superiores tanto durante la inhalación como durante la exhalación, afecta directa o secundariamente los reflejos de las vías respiratorias superiores que contraen los músculos dilatadores de la faringe. No se conoce el estímulo exacto o los receptores posibles que se ven afectados. En el modelo de apnea del sueño en el cerdo anestesiado en el que se basa la presente invención, la administración nasal de las composiciones según la invención condujo a una mayor actividad del músculo geniogloso (*Musculus*

genioglossus) solo durante la inspiración debido a la sensibilización del reflejo de presión negativa de las vías respiratorias superiores, dando como resultado la inhibición completa de la colapsabilidad de los músculos faríngeos de las vías respiratorias con cada inhalación.

5 El experto no tenía un punto de partida para sustituir la terapia física de la AOS por medio de CPAP, ya que se describe una alternativa farmacológica por primera vez en el documento PCT/EP2016/079973 no publicado. Contra el ronquido actualmente no existen terapias farmacológicas o solo las hay muy limitadas, de modo que el experto tampoco habría tenido un punto de partida para llegar a la presente invención. Incluso si
10 los inhibidores TASK-1 y/o TASK-3 descritos en el documento PCT/EP2016/079973 se hubieran conocido, el experto no habría tenido motivos para suponer que la solución descrita, de muy fácil manejo, para extender la duración de la acción del inhibidor TASK -1 y/o canal TASK-3 es exitosa.

En el estado de la técnica no hay ningún indicio de que se pueda lograr una
15 prolongación del efecto de los inhibidores del canal TASK-1 y/o TASK-3 por varias horas con respecto a AOS usando el adyuvante de formulación estándar glicerol, pero no con el propilenglicol estrechamente vinculado al glicerol por sus propiedades físico-químicas. Tampoco hay indicación en el estado de la técnica de que se pueda lograr una prolongación de la actividad de varias horas sin el uso de compuestos elaborados
20 descritos en el estado de la técnica para prolongar la acción de las sustancias activas administradas por vía nasal, tales como micropartículas, suspensiones cristalinas o sistemas bioadhesivos.

Además, no hay ninguna indicación en el estado de la técnica de que se pueda lograr la prolongación de la acción con la ayuda de las formulaciones de acuerdo con la
25 invención solo en un rango de concentración específico del componente de formulación glicerol. Tampoco hay un indicio de rangos de concentración de los componentes de formulación a partir del estado de la técnica.

En el contexto de la presente invención, la formulación farmacéutica estable se administra por vía nasal o faríngea.

30 En el contexto de la presente invención, los términos "nasal" e "intranasal" se usan indistintamente.

En el contexto de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas estables que son adecuadas para la administración nasal son formulaciones en forma líquida, semisólida o sólida, por ejemplo gotas nasales, soluciones nasales, geles
35 nasales, ungüentos nasales, cremas nasales o formas de administración en polvo.

En el contexto de la presente invención, la administración nasal puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de un aerosol nasal, pipeta de goteo, botella flexible, sistema COMOD®, atomizadores de líquidos (por ejemplo, nebulizadores piezoeléctricos, generadores de aerosol de boquilla o de ultrasonido, inhaladores de niebla suave inhaladores de niebla suave) o inhalador con dosificador o aplicadores de nariz para formulaciones semisólidas (puntas de tubo, espátula) y/o formulaciones sólidas (polvo). De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la aplicación se lleva a cabo mediante pulverizador nasal.

En el contexto de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas estables que son adecuadas para la administración faríngea son formulaciones en forma líquida, semisólida o sólida, por ejemplo soluciones, geles o polvos.

En el contexto de la presente invención, la administración faríngea puede llevarse a cabo mediante inhalación usando atomizadores líquidos (por ejemplo, nebulizadores piezoeléctricos, generadores de aerosol de boquilla o de ultrasonido, pulverizadores de bomba) o inhalador con dosificador, o mediante aplicación local usando un broncoscopio (instilación), una pipeta cuentagotas, botella flexible o similar.

El efecto terapéutico en el contexto de la presente invención se define como una reducción del índice de apnea-hipopnea (IAH) de un paciente con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y ronquidos después de la administración nasal o faríngea de una formulación según la invención que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el efecto terapéutico se define como una reducción del índice de apnea-hipopnea (IAH) de un paciente con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y ronquidos después de la administración nasal o faríngea de una formulación según la invención que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo por al menos un 20%.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el efecto terapéutico se define como una reducción del índice de apnea-hipopnea (IAH) de un paciente con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y ronquidos después de la administración nasal

o faríngea de una formulación según la invención que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo por al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75% o al menos el 80%.

La duración de la acción en el contexto de la presente invención se define como el tiempo después de la administración nasal o faríngea de una formulación según la invención que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico de la misma a un paciente con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y ronquidos, en los que se reduce el índice de apnea-hipopnea (IAH) de ese paciente.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la duración de la acción se define como el tiempo después de la administración nasal o faríngea de una formulación según la invención que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico de la misma a un paciente con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y ronquidos, en los que se reduce el índice de apnea-hipopnea (IAH) de ese paciente en al menos un 20%.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la duración de la acción se define como el tiempo después de la administración nasal o faríngea de una formulación según la invención que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico de la misma a un paciente con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstructiva y la apnea central del sueño y ronquidos, en los que se reduce el índice de apnea-hipopnea (IAH) de ese paciente en al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75% o al menos el 80%.

En el sentido de la presente invención, la duración de la acción es de al menos 3 horas o al menos de 3,5 horas o al menos de 4 horas o al menos de 4,5 horas o al menos de 5 horas o al menos de 5,5 horas o al menos de 6 horas o al menos de 6,5 horas o al

menos de 7 horas o al menos de 7,5 horas o al menos de 8 horas. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la duración de la acción es de al menos 3 horas. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la duración de la acción es de al menos 4 horas. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la duración de la acción es de al menos 5 horas. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la duración de la acción es de al menos 6 horas.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo en el sentido de la presente invención se define como la cantidad de al menos un inhibidor de la TASK 1 y/o canal TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo, que exhibe una duración de acción de al menos 3 horas o al menos de 3,5 horas o al menos de 4 horas o al menos de 4,5 horas o al menos de 5 horas o al menos de 5,5 horas o al menos de 6 horas o al menos de 6,5 horas o al menos de 7 horas o al menos de 7,5 horas o al menos de 8 horas.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo en el sentido de la presente invención se define como la cantidad de al menos un inhibidor de la TASK 1 y/o canal TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo, que exhibe una duración de acción de al menos 3 horas en el caso de la administración nasal o faríngea.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo en el sentido de la presente invención se define como la cantidad de al menos un inhibidor de la TASK 1 y/o canal TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo, que exhibe una duración de acción de al menos 4 horas en el caso de la administración nasal o faríngea.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo en el sentido de la presente invención se define como la cantidad de al menos un inhibidor de la TASK 1 y/o canal TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo,

que exhibe una duración de acción de al menos 5 horas en el caso de la administración nasal o faríngea.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o de un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo en el sentido de la presente invención se define como la cantidad de al menos un inhibidor de la TASK 1 y/o canal TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo, que exhibe una duración de acción de al menos 6 horas en el caso de la administración nasal o faríngea.

En el contexto de la presente invención, los adyuvantes son sustancias que en la formulación farmacéutica estable sirven, por ejemplo, para ajustar o estabilizar el valor de pH, aumentar la solubilidad de la sustancia activa, estabilizar microbiológica y físicamente la preparación, cambiar la viscosidad de la formulación o para mejorar el sabor o la apariencia.

Los ejemplos de adyuvantes en el sentido de la presente invención son reguladores de pH, solubilizantes, antioxidantes, estabilizantes, espesantes, conservantes, sustancias reguladoras de la tonicidad, aromatizantes, fragancias o colorantes.

Objeto de la presente invención también son formulaciones farmacéuticas estables según la invención para la administración nasal o faríngea, en donde opcionalmente al menos un adyuvante se selecciona del grupo que consiste en al menos un regulador de pH, al menos un solubilizante, al menos un antioxidante, al menos un estabilizante, al menos un espesante, al menos un conservante, al menos una sustancia reguladora de la tonicidad, al menos un aroma, al menos una fragancia y al menos un colorante.

Los reguladores de pH en el sentido de la presente invención son, por ejemplo, tampones tales como ácido cítrico y sus sales, ácido acético y sus sales y ácido fosfórico y sus sales, o ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bórico, ácidos carboxílicos, ácidos bicarboxílicos, aminoácidos o ácidos orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos tales como ácidos oxocarboxílicos o ácidos policarboxílicos, o bases tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio.

Son también objeto de la presente invención formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la administración nasal o faríngea, en las que opcionalmente al menos un regulador de pH se selecciona del grupo que consiste en

ácido cítrico y sus sales, ácido acético y sus sales y ácido fosfórico y sus sales, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácidos carboxílicos, ácidos bicarboxílicos, aminoácidos, ácidos oxocarboxílicos, ácidos policarboxílicos, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio.

5 De acuerdo con una forma de realización de la invención, el regulador de pH es un tampón de fosfato. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el regulador de pH es un tampón de fosfato, que tampona la solución para los fines de la presente invención a un valor de pH de entre 4 y 8. El rango de pH preferido es entre 7 y 8. De acuerdo con una forma de realización, el valor de pH de las formulaciones de
10 acuerdo con la invención es 7.

Los solubilizantes en el sentido de la presente invención son, por ejemplo, agentes complejantes, (por ejemplo ciclodextrinas y sodio EDTA (ácido etilendiaminotetraacético de sodio)), codisolventes (por ejemplo etanol, propilenglicol, dimetilacetamida,) y tensioactivos. El grupo de tensioactivos incluye, por ejemplo
15 alcoholes grasos (por ejemplo alcohol cetílico), fosfolípidos (por ejemplo lecitina), esteroides (por ejemplo colesterol), sales biliares, saponinas, éster de ácido graso de glicerol (por ejemplo monoestearato de glicerol), éster de ácido graso de polioxietileno (por ejemplo estearato de polioxietileno), éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano (como Tween[®], por ejemplo polisorbato 20 (polioxietileno-(20)-monolaurato
20 de sorbitano), polisorbato 21 (polioxietileno-(4)-monolaurato de sorbitano), polisorbato 40 (polioxietileno-(20)-monopalmitato de sorbitano), polisorbato 60 (polioxietileno-(20)-monoestearato de sorbitano), polisorbato 61 (polioxietileno-(4)-monoestearato de sorbitano), polisorbato 65 (polioxietileno-(20)-triestearato de sorbitano), polisorbato 80 (polioxietileno-(20)-monooleato de sorbitano), polisorbato 81 (polioxietileno-(5)-
25 monooleato de sorbitano), polisorbato 85 (polioxietileno-(20)-trioleato de sorbitano), polisorbato 120 (polioxietileno-(20)-monoisoestearato de sorbitano)), éster de ácido graso de sorbitano (como Span[®], por ejemplo monolaurato de sorbitano (Span[®] 20), monopalmitato de sorbitano (Span[®] 40), monoestearato de sorbitano (Span[®] 60) triestearato de sorbitano (Span[®] 65) monooleato de sorbitano (Span[®] 80), sesquioleato
30 de sorbitano (Span[®] 83), trioleato de sorbitano (Span[®] 85), éster de ácido graso de polioxietilenglicerol (por ejemplo monoestearato de polioxietilenglicerol, ricinoleato de polioxietilenglicerol, tri-ricinoleato de polioxietilenglicerol), éter de alcoholes grasos de polioxietileno (por ejemplo lauriléter de polioxietileno, éter cetilestearil de polioxietileno), copolímeros de bloque polioxipropileno-polioxietileno (por ejemplo
35 poloxámero), sulfatos de alquilo (por ejemplo laurilsulfato sódico, sulfato

5 cetilestearílico de sodio), jabones alcalinos (por ejemplo palmitato de sodio, estearato de sodio) y éster de ácido graso de sacarosa. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el solubilizante se selecciona del grupo que consiste en etanol, polisorbato 20, polioxietileno(8)-estearato y polisorbato 80. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el solubilizante es polisorbato 80.

Son objeto de la presente invención también formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la administración nasal o faríngea, en donde opcionalmente al menos un solubilizante se selecciona del grupo que consiste en etanol, polisorbato 20, polioxietileno(8)-estearato y polisorbato 80.

10 Si el solubilizante contiene un tensioactivo en las formulaciones de acuerdo con la invención, la concentración de este tensioactivo es mínimamente su concentración micelar crítica (CMC, *critical micelle concentration*) y como máximo la cantidad máxima permitida para la administración nasal o faríngea. La CMC de polisorbato 80 es 0,001% p/v, la concentración máxima aprobada farmacéuticamente es 10% p/v. Cuando
15 se utiliza polisorbato 80 como solubilizante en las formulaciones de acuerdo con la invención, éstas contienen polisorbato 80 en una concentración de 0,001-10% p/v, o 0,1-10% p/v, o 1-10% p/v o 5-10% p/v. Alternativamente, el polisorbato 80 también puede estar presente en concentraciones de hasta 15% p/v o hasta 20% p/v en las formulaciones de acuerdo con la invención.

20 Los antioxidantes en el contexto de la presente invención son, por ejemplo, ácido cítrico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, EDTA, una fumigación con nitrógeno, tocoferol, ácido ascórbico, glutatión, cisteína, sulfitos (por ejemplo sulfito de sodio, bisulfito de sodio), disulfitos (por ejemplo piro-sulfito de sodio), éster del ácido ascórbico o galatos. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el
25 antioxidante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, EDTA y una fumigación con nitrógeno. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el antioxidante es butilhidroxianisol.

Son objeto de la presente invención también formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la administración nasal o faríngea, donde
30 opcionalmente al menos un antioxidante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, EDTA y una fumigación con nitrógeno.

Una forma de realización de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas estables para la administración nasal o faríngea que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o
35 TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso

farmacéutico del mismo del 1% al 100% p/v de glicerol y un antioxidante y opcionalmente al menos otro adyuvante, en donde la formulación presenta un valor de pH de 4 a 8.

Los conservantes en el sentido de la presente invención son, por ejemplo, sustancias fenólicas tales como fenol o cresol, alcoholes como etanol, clorobutanol, feniletanol, o propilenglicol, jabones invertidos como cloruro de benzalconio o cloruro de benzetonio, ácido benzoico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, ácido deshidroacético y ácido sulfúrico y sus sales, bisulfito de sodio, parabenos, incluidos metilparabeno y propilparabeno o tiomersal incluidos metilparabeno y propilparabeno o tiomersal. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el conservante se selecciona del grupo que consiste en C₈-C₁₈-cloruro dealconio, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, clorobutanol y cloruro de benzalconio. De acuerdo con una forma de realización de la invención, el conservante es cloruro de benzalconio.

Son objeto de la presente invención también formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la administración nasal o faríngea, en las que opcionalmente al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en cloruro dealconio C₈-C₁₈, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, clorobutanol y cloruro de benzalconio.

Las sustancias de ajuste de la tonicidad en el sentido de la presente invención son, por ejemplo sales (por ejemplo de cationes plasmáticos con contraiones fisiológicamente tolerables), azúcar (por ejemplo glucosa, sacarosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol), glicoles (por ejemplo propilenglicoles) y otros materiales de polioliol no iónicos.

Los agentes espesantes en el contexto de la presente invención son, por ejemplo gomas naturales, ácido alginico, pectinas, almidón y derivados de almidón, gelatinas, poloxámeros (copolímeros de bloque óxido de etileno y óxido de propileno), derivados de celulosa, polímeros de ácido acrílico, o polímeros de vinilo.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un regulador de pH. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un antioxidante. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un solubilizante. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un

regulador de pH y al menos un solubilizante. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un antioxidante y al menos un solubilizante. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un regulador de pH, al menos un solubilizante y al menos un antioxidante. De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen como adyuvantes al menos un regulador de pH, y al menos un solubilizante, y al menos un antioxidante y al menos un conservante.

10 Son objeto de la presente invención también formulaciones farmacéuticas estables según la invención para la administración nasal o faríngea, en donde la formulación comprende del 2 al 50% p/v de glicerol, del 1 al 10% de un solubilizante, hasta el 97% p/v de un regulador de pH y opcionalmente al menos otro adyuvante.

15 Una forma de realización de la presente invención es una formulación farmacéutica estable según la invención para la administración nasal o faríngea, en la que la formulación contiene del 1% p/v al 100% p/v de glicerol y opcionalmente al menos un regulador de pH y opcionalmente al menos un solubilizante y opcionalmente al menos otro adyuvante.

20 En el contexto de la presente invención, la viscosidad dinámica (a 20°C) de las formulaciones de acuerdo con la invención está entre 0,5 y 1480 mPa*s, preferiblemente entre 1,0 y 140 mPa*s. Las formulaciones de pulverización nasal según la invención tienen una viscosidad dinámica preferida (a 20°C) entre 1,0 y 140 mPa*s. Las formulaciones de administración nasal según la invención para gotas nasales tienen una viscosidad dinámica preferida (a 20°C) entre 1,0 y 1480 mPa*s.

25 Una forma de realización de la presente invención es una formulación farmacéutica estable de acuerdo con la invención para la administración nasal o faríngea, donde la formulación tiene una viscosidad a 20 °C de 0,5 – 200 mPa*s, preferiblemente 1 – 20 mPa*s.

30 Una formulación de acuerdo con la invención que contiene el 2,5% p/v de una solución de glicerol al 85% y el 10% p/v de polisorbato 80 en tampón de fosfato, tiene una viscosidad dinámica de aproximadamente 2 mPa*s.

35 En el contexto de la presente invención, el tamaño preferido de la gota (expresado como diámetro de volumen medio) en una formulación atomizada está entre 5 y 300 µm, preferiblemente entre 30 y 100 µm. Esto es independiente de si la administración es nasal o faríngea.

Una forma de realización de la presente invención es una formulación farmacéutica estable de acuerdo con la invención para la administración nasal o faríngea, donde la formulación se administra como una pulverización nasal y tiene un tamaño de gota como un diámetro medio de 5 a 300 μm , preferiblemente de 30 a 100 μm .

En el contexto de la presente invención, el término glicerol se usa como sinónimo de glicerina.

Para los fines de la presente invención, el término “1% p/v de glicerol” significa una concentración absoluta de glicerol del 1% p/v, que corresponde a una concentración del 1,18% p/v de una solución de glicerol al 85%.

Otras concentraciones de glicerol (absoluto) [% p/v] corresponden a las siguientes concentraciones de una solución de glicerol al 85%:

Glicerol (absoluto) [% p/v]	Solución de glicerol al 85% [% p/v]
0,85	1
1	1,18
1,5	1,76
2,13	2,5
2,5	2,95
4,25	5
5	5,9
10	11,8
20	23,6
50	59
70	82,6
100	118

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen 1% p/v a 100% p/v o 1% p/v a 90% p/v o 1% p/v a 80% p/v o 1% p/v a 70% p/v o 1% p/v a 60% p/v o 1% p/v a 50% p/v o 1% p/v a 40% p/v o 1% p/v a 30% p/v o 1% p/v a 20% p/v o 1% p/v a 10% p/v o 1% p/v a 5% p/v o 2% p/v a 100% p/v o 2% p/v a 90% p/v o 2% p/v a 80% p/v o 2% p/v a 70% p/v o 2% p/v a 60% p/v o 2% p/v a 50% p/v o 2% p/v a 40% p/v o 2% p/v a 30% p/v o 2% p/v a 20% p/v o 2% p/v a 10% p/v o 2% p/v a 5% p/v o 2% p/v a 5% p/v de glicerol.

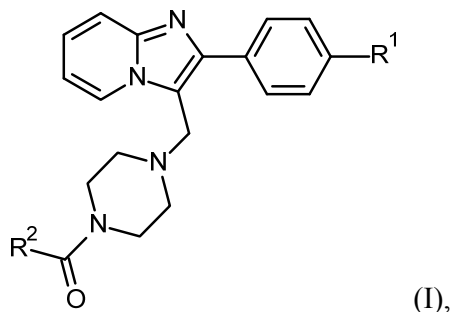
De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las

formulaciones de acuerdo con la invención contienen 2,5-5% p/v de una solución de glicerol al 85%. De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con la invención contienen 2,5% p/v de una solución de glicerol al 85%.

5 En el contexto de la presente invención, una sustancia activa se define como un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 o un hidrato, solvato, polimorfo, o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención son, por ejemplo, aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o
10 TASK-3 se selecciona de los compuestos descritos en el documento PCT/EP2016/079973.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención son, por ejemplo, aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de los compuestos de la fórmula general (I),



15

en la que

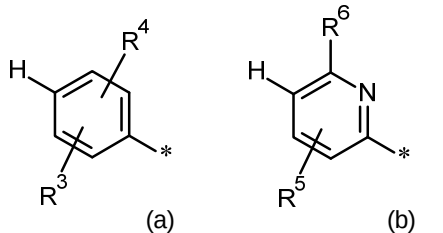
R¹ representa halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo

y

R² representa cicloalquilo (C₄-C₆), en donde un grupo de anillo-CH₂ se puede
20 reemplazar por -O-,

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



25 donde * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R^3 significa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3),
donde alquilo (C_1-C_3) y alcoxi (C_1-C_3) pueden ser sustituidos hasta tres veces con flúor,

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

R^5 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

5 y

R^6 significa hidrógeno, alcoxi (C_1-C_3), ciclobutiloxi, oxetano-3-iloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi o tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi,

donde alcoxi (C_1-C_3) puede ser sustituido hasta tres veces con flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención son, por ejemplo, aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I) dada anteriormente (I), donde

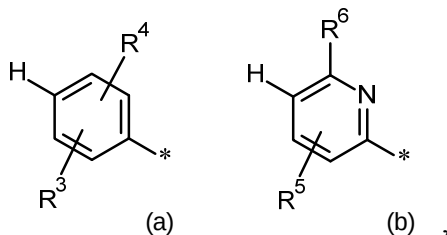
R^1 representa flúor, cloro, bromo, metilo, isopropilo, *terc*-butilo o ciclopropilo

y

15 R^2 representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



donde * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

20 R^3 significa flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) o trifluorometoxi,

R^4 significa hidrógeno, flúor o cloro,

R^5 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

y

R^6 significa hidrógeno o alcoxi (C_1-C_3), que puede ser sustituido hasta tres veces con

25 flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención son, por ejemplo, aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I), donde

30 R^1 representa cloro o bromo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención son, por ejemplo aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I), donde

R^1 representa metilo, isopropilo, *terc*-butilo o ciclopropilo,

5 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

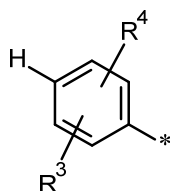
Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I), donde

R^2 representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

10 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I), donde

R^2 representa un grupo fenilo de la fórmula (a)



(a) ,

15 donde * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente,

R^3 significa flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1 - C_3) o alcoxi (C_1 - C_3)

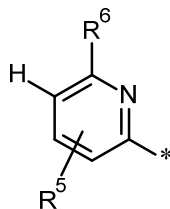
y

R^4 significa hidrógeno, flúor o cloro,

20 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I), donde

R^2 representa un grupo piridilo de la fórmula (b)



(b) ,

25 donde * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente,

R⁵ significa hidrógeno, cloro o bromo

y

R⁶ significa alcoxi (C₁-C₃), que puede ser sustituido hasta tres veces con flúor, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la fórmula (I), donde

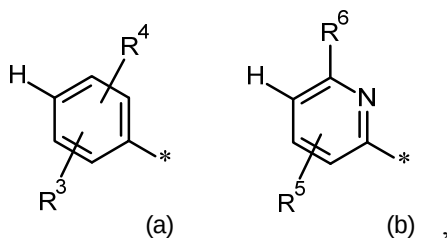
R¹ representa cloro, bromo, isopropilo o ciclopropilo

y

10 R² representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



donde * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

15 R³ significa flúor, cloro, ciano, metilo, isopropilo, metoxi o etoxi,

R⁴ significa hidrógeno, flúor o cloro,

R⁵ significa hidrógeno, cloro o bromo

y

R⁶ significa metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o isopropoxi,

20 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de radicales indicadas en detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de radicales, se reemplazan como se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones independientemente de las respectivas combinaciones indicadas.

25 Se da una preferencia muy particular a las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos antes mencionados.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona de compuestos de la tabla 1. La síntesis de estos compuestos se describe en el documento PCT/EP2016/079973.

30

Tabla 1: Compuestos del documento PCT/EP2016/079973

Ejemplo	Nombre
1	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentilo)metanona
2	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentilo)metanona
3	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)metanona
4	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona
5	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona
6	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-cloro-5-fluorofenil)metanona
7	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona
8	(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexilo)metanona
9	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexilo)metanona
10	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(tetrahydrofurano-3-il)metanona
11	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclobutilo)metanona
12	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metoxifenil)metanona
13	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluor-2-metoxifenil)metanona
14	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metilfenil)metanona
15	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluor-2-metilfenil)metanona
16	(2-cloro-5-fluorofenil)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona

Ejemplo	Nombre
17	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexilo)metanona
18	((4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclobutilo)metanona
19	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona
20	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metoxifenil)metanona
21	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluor-2-metoxifenil)metanona
22	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metilfenil)metanona
23	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluor-2-metilfenil)metanona
24	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)[3-(trifluorometoxi)fenil]metanona
25	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)[3-(trifluorometilo)fenil]metanona
26	((4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(piridina-2-il)metanona
27	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluor-5-metoxifenil)metanona
28	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-etoxifenil)metanona
29	(2-cloro-5-metoxifenil)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona
30	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanona
31	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-isopropoxifenil)metanona
32	2-[(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]benzonitrilo
33	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-isopropilfenil)metanona

Ejemplo	Nombre
34	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(2-isopropilfenil)metanona
35	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(tetrahidrofurano-2-il)metanona
36	(3-clorofenil)(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
37	(2-clorofenil)(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
38	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)[6-(2,2,2-trifluoretoksi)piridin-2-il]metanona
39	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-isopropoxipiridin-2-il)metanona
40	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanona
41	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)[6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il]metanona
42	(3-bromo-6-metoxipiridina-2-il)(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
43	(3-cloro-6-metoxipiridina-2-il)(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
44	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)[6-(difluormetoxi)piridin-2-il]metanona
45	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-etoxipiridin-2-il)metanona
46	(4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)[6-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-iloxi)piridina-2-il]metanona
47	(4- {[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)metanona
48	(4- {[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(ciclopentilo)metanona
49	(4- {[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(ciclobutilo)metanona
50	(5-flúor-2-metoxifenil)(4- {[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona

Ejemplo	Nombre
51	(2-cloro-5-fluorofenil)(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
52	(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)(2-metoxifenil)metanona
53	(2-fluorofenil)(4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
54	ciclopentilo(4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
55	(4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)metanona
56	ciclopentilo(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
57	ciclohexilo(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
58	(2-metoxifenil)(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
59	(6-metoxipiridin-2-il)(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona
60	(4-(3-{[4-(2-fluorobenzoilo)piperazin-1-il]metil} imidazo[1,2-a]piridina-2-il)benzonitrilo
61	4-[3-({4-[(6-metoxipiridin-2-il)carbonil]piperazin-1-il} metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il]benzonitril
62	4-(3-{[4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-il]metil} imidazo[1,2-a]piridina-2-il)benzonitrilo
63	4-(3-{[4-(ciclohexilcarbonil)piperazin-1-il]metil} imidazo[1,2-a]piridina-2-il)benzonitrilo
64	(4-{[2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)metanona
65	(4-{[2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona
66	(4-{[2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazin-1-il)(ciclopentilo)metanona
67	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil} piperazin-1-il)[6-(trifluorometoxi)piridin-2-il]metanona

Ejemplo	Nombre
68	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-fluor-6-metoxipiridina-2-il)metanona
69	(4-{[2-(4-ciclopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona
70	4-(3-{[4-(2-flúor-5-metoxibenzoilo)piperazin-1-il]metil}imidazo[1,2-a]piridina-2-il)benzonitrilo
71	4-[3-({4-[(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzonitrilo
72	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona
73	(4-{[2-(4-terc-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona
74	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención son, también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 se selecciona del grupo que consiste en

Ejemplo	Nombre
1	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentilo)metanona
2	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentilo)metanona
3	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)metanona
4	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona

5

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención también son aquellas formulaciones en las que al menos un inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 es (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)metanona.

10

Otra forma de realización de la presente invención son las formulaciones

farmacéuticas estables según la invención para la aplicación nasal o faríngea para el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

Otra forma de realización de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables para la aplicación nasal o faríngea para el uso en un
5 procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas obstructivas del sueño, apneas centrales del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias y trastornos neuroinmunológicos.

Una forma de realización adicional de la presente invención son las
10 formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la aplicación nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas obstructivas del sueño, apneas centrales del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias y
15 trastornos neuroinmunológicos, en donde la aplicación nasal o faríngea se lleva a cabo por medio de aerosoles nasales, gotas nasales, soluciones nasales, inhaladores de polvo, nebulizadores, inhaladores con dosificador, geles semisólidos.

Una forma de realización adicional de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la aplicación
20 nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas obstructivas del sueño, apneas centrales del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias y trastornos neuroinmunológicos, donde la duración de la acción es de al menos 3 horas.

Una forma de realización adicional de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la aplicación
25 nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas obstructivas del sueño, apneas centrales del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias y
30 trastornos neuroinmunológicos, donde la duración de la acción es de al menos 4 horas.

Una forma de realización adicional de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la aplicación
35 nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas

obstructivas del sueño, apneas centrales del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias y trastornos neuroinmunológicos, donde la duración de la acción es de al menos 5 horas.

Una forma de realización adicional de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la aplicación nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas obstructivas del sueño, apneas centrales del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias y trastornos neuroinmunológicos, donde la duración de la acción es de al menos 6 horas.

Una forma de realización adicional de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de acuerdo con la invención para la aplicación nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de apneas obstructivas del sueño o ronquido, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-piridina-2-il)-metanona o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo del 2% al 5% p/v de glicerol y del 1 al 10% p/v de polisorbato 80 y hasta el 97% p/v de un tampón de fosfato, que presenta un valor de pH de 7, y opcionalmente al menos otro adyuvante, donde la duración de la acción de la formulación farmacéutica estable después de la administración nasal o faríngea es de al menos 3 horas o al menos de 4 horas o al menos de 5 horas o al menos de 6 horas o al menos de 7 horas o al menos de 8 horas.

Otra forma de realización de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de la presente invención para la aplicación nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de apneas obstructivas del sueño o ronquido, que contiene:

una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)-metanona o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo del 2% al 5% p/v de glicerol y del 1 al 10% p/v de polisorbato 80 y hasta el 97% p/v de un tampón de fosfato, que presenta un valor de pH de 7, y opcionalmente al menos otro adyuvante, donde la duración de la acción de la formulación farmacéutica estable después de la administración nasal o faríngea es de al menos 3 horas.

Otra forma de realización de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de la presente invención para la aplicación nasal o faríngea para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de apneas obstructivas del sueño o ronquido, que contiene:

- 5 una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridina-2-il)-metanona o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo del 2% al 5% p/v de glicerol y del 1 al 10% p/v de polisorbato 80 y hasta el 97% p/v de un tampón de fosfato, que presenta un valor de pH de 7, y
10 opcionalmente al menos otro adyuvante, donde la duración de la acción de la formulación farmacéutica estable después de la administración nasal o faríngea es de al menos 4 horas.

- Otra forma de realización de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de la presente invención para la aplicación nasal o faríngea para
15 uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de apneas obstructivas del sueño o ronquido, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-piridina-2-il)-metanona o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo del 2% al
20 5% p/v de glicerol y del 1 al 10% p/v de polisorbato 80 y hasta el 97% p/v de un tampón de fosfato, que presenta un valor de pH de 7, y opcionalmente al menos otro adyuvante, donde la duración de la acción de la formulación farmacéutica estable después de la administración nasal o faríngea es de al menos 5 horas.

- Otra forma de realización de la presente invención son las formulaciones farmacéuticas estables de la presente invención para la aplicación nasal o faríngea para
25 uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de apneas obstructivas del sueño o ronquido, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor del canal TASK-1 y/o TASK-3 4- {[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-piridina-2-il)-metanona o un hidrato, solvato, polimorfo o metabolito del mismo o una sal de uso farmacéutico del mismo del 2% al
30 5% p/v de glicerol y del 1 al 10% p/v de polisorbato 80 y hasta el 97% p/v de un tampón de fosfato, que presenta un valor de pH de 7, y opcionalmente al menos otro adyuvante, donde la duración de la acción de la formulación farmacéutica estable después de la administración nasal o faríngea es de al menos 6 horas.

- 35 Las formulaciones de la invención pueden utilizarse solas o si es necesario, en

- combinación con una o más sustancias activas desde el punto de vista farmacológico adicionales, siempre y cuando esta combinación no produzca efectos secundarios indeseables o inaceptables. Por consiguiente, la presente invención además proporciona medicamentos que contienen al menos una de las formulaciones de la invención y uno o
- 5 más ingredientes activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o prevención de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de combinación de ingredientes activos adecuados con este fin incluyen:
- estimulantes respiratorios tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, teofilina, doxapram, nicetamida o cafeína;
 - 10 • psicoestimulantes tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, modafinil o armodafinil;
 - anfetaminas y derivados de anfetaminas tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, anfetamina, metanfetamina o metilfenidato;
 - inhibidores de la reabsorción de serotonina, tales como, a modo de ejemplo y con
 - 15 preferencia, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina o trazodona;
 - precursores de la serotonina tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, L-triptofano;
 - inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, tal como, a
 - 20 modo de ejemplo y con preferencia, venlafaxina o duloxetina;
 - antidepresivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, mirtazapina;
 - inhibidores selectivos de la reabsorción de noradrenalina, tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, reboxetina;
 - 25 • antidepresivos tricíclicos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, amitriptilina, protriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clomipramina o desipramina;
 - agonistas alfa2-adrenérgicos, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, clonidina;
 - 30 • agonistas GABA, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, baclofen;
 - simpatomiméticos alfa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, xilometazolina, oximetazolina, fenilefrina, nafazolina, tetrizolina o tramazolina;
 - glucocorticoides tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, fluticason, budesonida, beclometasona, mometasona, tixocortol o triamcinolona;
 - 35 • agonistas de receptores cannabinoides;

- inhibidores de carboanhidrasa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, acetazolamida, metazolamida o diclofenamida;
- antagonistas de receptores de opioides y benzodiacepina tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, flumazenil, naloxona o naltrexona;
- 5 • inhibidores de colinesterasa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, neostigmina, piridostigmina, fisostigmina donepezil, galantamina o rivastigmina;
- antagonistas de N-metil-D-aspartato y glutamato tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, amantadina, memantina o sabeluzol;
- antagonistas de receptores de nicotina;
- 10 • antagonistas de receptores de leucotrieno tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, montelukast o tripeelukast;
- antagonistas de receptores de dopamina, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, derivados de dromperidona, metoclopramida o benzamida, butirofenona o fenotiazina;
- 15 • supresores del apetito, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, sibutramina, topiramato, fentermina, inhibidores de lipasa o antagonistas de receptores de cannabinoides;
- inhibidores de bomba de protones, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol;
- 20 • nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), por ejemplo, inhibidores
- 25 de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5, tales como, sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;
- activadores independientes de hemo y NO de ciclase de guanilato soluble (sGC), tales como en particular, los compuestos descritos en WO 01/19355, WO
- 30 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores no dependientes de NO pero dependientes de hemo de ciclase de guanilato soluble (sGC), tales como en particular riociguat, vericiguat y los compuestos descritos en WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO
- 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO
- 35 2012/059549;

- análogos de prostaciclina y antagonistas de receptores IP, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o selexipag;
- antagonistas de receptores de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán;
- 5 • compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (ENH), a modo de ejemplo y con preferencia sivelestat o DX-890 (reltran);
- compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMPs), especialmente inhibidores de estromelisina, colagenasas, gelatinasas y
- 10 • agreganasas (en este contexto particularmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y metaloelastasa (MMP-12);
- compuestos que bloquean la unión de serotonina con sus receptores, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor 5-HT2B tal como PRX-08066;
- 15 • antagonistas de factores del crecimiento, citocinas y quimiocinas, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas de TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;
- compuestos inhibidores de cinasa Rho , a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-
- 20 • 1049;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de cinasa, en particular del grupo de
- 25 • inhibidores de tirosina cinasa y/o serina/treonina cinasa, a modo de ejemplo y con preferencia nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;
- 30 • agentes antiobstructivos tal como se usan, por ejemplo, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma bronquial, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de agonistas administrados por inhalación o de forma sistémica del receptor beta-adrenérgico (beta-mimético) y sustancias anti-muscarinérgicas administradas por inhalación;
- 35 • agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos,

- a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los corticoesteroides administrados de forma sistémica o por inhalación y también fumarato de dimetilo, fingolimod, acetato de glatiramer, β -interferones, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona, inmunoglobulinas, acetilcisteína, montelukast, 5 tipelukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxycarbamida, azitromicina, interferon- γ , pirfenidona o etanercept;
- agentes antifibróticos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA-1), inhibidores de CTGF, antagonistas de IL-4, antagonistas de IL-13, antagonistas de TGF- β o pirfenidona;
 - 10 • agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de agregación de plaquetas, las sustancias anticoagulantes y profibrinolíticas;
 - ingredientes activos hipotensivos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, 15 inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides y también los diuréticos; y/o
 - compuestos activos que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y con preferencia, del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la 20 síntesis de colesterol, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, 25 inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor beta-adrenérgico, a modo de ejemplo y con preferencia albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalín, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.

- 30 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarinérgica, a modo de ejemplo y con preferencia bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.

- 35 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un corticoesteroide, a modo de ejemplo y

con preferencia prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

Se entiende preferentemente que los agentes antitrombóticos son compuestos del grupo de inhibidores de agregación de plaquetas, las sustancias anticoagulantes y
5 profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de plaquetas, a modo de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

10 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin o clexane.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa, a modo de
15 ejemplo y con preferencia tirofiban o abciximab.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17,
20 MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la
25 invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia coumarina.

Se entiende preferentemente que los agentes hipotensivos son los compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa,
30 bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides y los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

35 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la

invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, a modo de ejemplo y con preferencia prazosina.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, a modo de ejemplo y con preferencia propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran junto con un antagonista de angiotenina AII, donde los ejemplos preferidos son losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y con preferencia enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia espironolactona, eplerenona o finerenona.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamterena.

Se entiende preferentemente que los modificadores del metabolismo de lípidos son compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, los

inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína(a).

5 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o la vacuna de CETP (Avant).

10 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con agonista receptor tiroideo tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

15 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia BMS-188494 o TAK-475.

20 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, a modo de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

30 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

35 En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la

invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferida de la invención, las formulaciones de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), a modo de ejemplo y con preferencia calcio gemcabeno (CI-1027) o ácido nicotínico.

Se da particular preferencia a las combinaciones de las formulaciones de acuerdo con la invención con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo formado por estimulantes respiratorios, psicoestimulantes, inhibidores de la reabsorción de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimulantes de sGC, antagonistas de receptores mineralcorticoides, fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y fármacos citotóxicos.

Si se necesita, las formulaciones de acuerdo con la invención también se pueden usar junto con el uso de uno o más dispositivos o auxiliares técnicos médicos, siempre y cuando esto no produzca efectos secundarios indeseados e inaceptables. Los dispositivos y auxiliares médicos adecuados para tal aplicación combinada son, a modo de ejemplo y con preferencia:

- dispositivos de ventilación con presión positiva de las vías respiratorias, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, dispositivos CPAP (*continuous positive airway pressure [presión positiva continua de las vías respiratorias]*), dispositivos BiPAP (*bilevel positive airway pressure [presión positiva binivel de las vías respiratorias]*) y dispositivos IPPV (*intermittent positive pressure ventilation [ventilación con presión positiva intermitente]*);
- neuroestimuladores del nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*);
- auxiliares intraorales tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, correctores de protrusión;
- válvulas nasales desechables;
- stents nasales.

De acuerdo con una forma de realización, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día. De acuerdo con una forma de realización adicional, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 1 µg a 250 µg por día. De acuerdo con una forma de realización adicional, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 1 µg a 120 µg por día. De acuerdo con una forma de realización adicional, la dosis de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra de forma intranasal una vez por día, antes de irse a dormir. De acuerdo con una forma de realización, la dosis de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra una vez por día, en cada caso la mitad en cada orificio nasal. De acuerdo con una forma de realización adicional, la dosis de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra una vez por día antes de irse a dormir, en cada caso la mitad en cada orificio nasal.

De todas formas puede ser necesario desviarse de las cantidades establecidas, específicamente como función del peso corporal, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el cual se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente menos que el mínimo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos el límite máximo mencionado debe superarse. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales durante el día.

Evaluación de la actividad farmacológica

Lista de abreviaturas

IAH	índice de apnea hipopnea
Na-CMC	carboximetilcelulosa de sodio
CMC	concentración micelar crítica (critical micelle concentration)
CPAP System	sistema de presión positiva continua en la vía aérea
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid)
EMG	electromiograma
mPa*s	milisegundos Pascal
AOS	apnea obstructiva del sueño
PEG	polietilenglicol

TASK	canal de K ⁺ sensible al ácido relacionado con TWIK
------	--

La actividad farmacológica de los inhibidores del canal TASK-1 y/o TASK-3 contenidos en las formulaciones de acuerdo con la invención se demostró en el documento PCT/EP2016/079973 mediante experimentos *in vitro*.

- 5 La actividad farmacológica de las formulaciones de acuerdo con la invención puede demostrarse mediante estudios *in vivo* tal como conoce el experto en la técnica. Los siguientes ejemplos de aplicación describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención sin limitar la invención a estos ejemplos.

Modelo animal de apnea obstructiva del sueño en el cerdo

- 10 Los efectos de las formulaciones según la invención de los inhibidores de los canales TASK-1 y/o TASK-3 en el umbral de activación del músculo geniogloso por presión negativa y la colapsabilidad de las vías respiratorias superiores se investigaron en un modelo de cerdo para la apnea obstructiva del sueño.

- Utilizando presión negativa es posible inducir el colapso y por lo tanto la
15 obstrucción de las vías respiratorias superiores en cerdos anestesiados que respiran de forma espontánea [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

- Para el modelo se usaron cerdos Deutsche Landschweine. Dado que en el humano en una posición acostada, durmiendo, eje nasal se encuentra en una posición casi vertical, durante los experimentos los cerdos se fijaron en una posición sentada (70
20 grados), apuntando la nariz hacia arriba. Como resultado, después de la administración nasal, la formulación fluyó hacia abajo en todas las áreas de las vías respiratorias superiores. Los cerdos fueron anestesiados y traqueotomizados. Se insertó una cánula en cada una de las partes rostral y caudal de la tráquea. Utilizando un conector en T, se conectó la cánula rostral por un lado a un dispositivo que generó presiones negativas y
25 por otro lado a la cánula caudal. Utilizando un conector en T, la cánula caudal se conectó a la cánula rostral y a un tubo que permitió que la respiración espontánea circunvale el tracto respiratorio superior. Al cerrar y abrir los tubos de forma apropiada fue posible por lo tanto hacer que el cerdo cambie de una respiración nasal normal a
30 respirar a través de la cánula caudal durante el tiempo en el que el tracto respiratorio superior estuvo aislado y conectado al dispositivo para generar presiones negativas. La actividad muscular del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) se registró mediante un electromiograma (EMG).

En determinados momentos en el tiempo, se analizó la colapsabilidad del tracto respiratorio superior haciendo que el cerdo respire a través de la cánula caudal y

aplicando presiones negativas de -50, -100 y -150 mbar (correspondientes a -50, -100 y -150 cm de cabezal de agua (cm H₂O)). Esto tiene como resultado el colapso del tracto respiratorio superior, que se manifiesta como una interrupción del flujo de aire y una caída de la presión en el sistema del tubo. Esta prueba se lleva a cabo antes de la administración de la sustancia de prueba y en determinados intervalos después de la administración de la sustancia de prueba. Una sustancia de prueba adecuadamente efectiva puede evitar este colapso del tracto respiratorio en la fase inspiratoria.

Después del cambio de la respiración nasal a respirar a través de la cánula de caudal no fue posible medir ninguna actividad del EMG del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) en el cerdo anestesiado. Como prueba adicional, se determinó la presión negativa en la que comenzó la actividad del EMG. Si la sustancia de prueba fue efectiva, este valor de umbral se pasa a valores más positivos. La prueba se llevó a cabo asimismo antes de la administración de la sustancia de prueba y en determinados intervalos después de la administración de la sustancia de prueba. La administración de la sustancia de prueba fue nasal.

Los resultados mostrados en las siguientes tablas se llevaron a cabo con los compuestos enumerados en la Tabla 1 como el Ejemplo 1, el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4. A menos que se indique lo contrario, los datos se midieron a una presión negativa de -100 mbar (correspondiente a un cabezal de agua de -100 cm (cm H₂O)) en el tracto respiratorio superior.

Las sustancias activas enumeradas en la Tabla 1 como Ejemplo 1, Ejemplo 3 y Ejemplo 4 se disolvieron en las diversas formulaciones enumeradas en la Tabla 2 a continuación y se administraron en una cantidad de 0 µg, 3 µg, 10 µg, 30 µg o 100 µg por cerdo. La formulación del fármaco o el vehículo puro se administró con una pipeta en un volumen de 400 µl en cada orificio nasal.

Tabla 2: Composiciones de las formulaciones para administración nasal en las que se administró el compuesto enumerado en la Tabla 1 como el Ejemplo 3:

Formulación	Tampón fosfato pH 7 [% p/v]	Polisorbato 80 [% p/v]	Glicerol 85% (glicerol absoluto) [% p/v]	PEG400 [% p/v]	Propilen- glicol [% p/v]	Na- CMC [% p/v]
1	90	10				
2	85	10	5 (4,25)			

Formulación	Tampón fosfato pH 7 [% p/v]	Polisorbato 80 [% p/v]	Glicerol 85% (glicerol absoluto) [% p/v]	PEG400 [% p/v]	Propilen- glicol [% p/v]	Na- CMC [% p/v]
3	87,5	10	2,5 (2,125)			
4	89	10	1 (0,85)			
5	67,5	10	2,5 (2,125)	20		
6	70	10			20	
7	88,75	10				1,25

Opcionalmente, las formulaciones de la Tabla 2 contienen adicionalmente butilhidroxianisol en una concentración de 0,02% p/v.

El tampón de fosfato pH 7, 0,063 M se preparó de acuerdo con la Farmacopea Europea 8.7: se disolvieron 5,18 g de hidrogenofosfato de disodio anhidro y 3,65 g de monohidrato de bifosfato de sodio en 950 ml de agua, se ajustó el valor de pH con ácido fosfórico y se completó a 1000 ml con agua. Alternativamente, se usaron dihidrato de hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio dihidrato para preparar el tampón de fosfato en lugar de usar hidrogenofosfato de disodio anhidro y el monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio. Para ello se disolvieron 6,49 g de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y 4,13 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidrato en 950 ml de agua, el valor de pH se ajustó con ácido fosfórico y se completó hasta 1000 ml con agua.

La duración de la acción en este modelo de cerdo se define como el tiempo [min] en el que no se observó colapso del tracto respiratorio superior en ningún animal, como promedio del número indicado de animales. Una duración de acción indicada como “>” X min significa que el experimento se terminó a X min y hasta entonces no se ha observado colapso del tracto respiratorio superior en ningún animal.

Tabla 3: Duración del efecto del ejemplo 3/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80 con glicerol 85% (formulación 3) o con glicerol 85% y PEG400 (formulación 5) en comparación con la duración del efecto del ejemplo 3/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80 (formulación 1)

Formulación según Tabla 2	PEG400 [% p/v]	Glicerol 85% (glicerol absoluto) [% p/v]	Ejemplo 3 de la Tab. 1 [µg]	Duración de acción [min], Promedio
1	0	0	3	150
1	0	0	30	180*
3	0	2,5 (2,125)	0	0
3	0	2,5 (2,125)	3	240
3	0	2,5 (2,125)	30	390
5	20	2,5 (2,125)	3	240

- 5 *En los experimentos en los que los pasajes nasales de los cerdos estaban obstruidos por mucosidad, lo que se advirtió por curvas fuertemente ruidosas de la presión traqueal y del flujo del aire, el promedio de la duración de acción de 30 µg de Ejemplo 3 en Formulación 1, fue de 120 min.

10 **Tabla 4: Duración del efecto del ejemplo 3/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80/glicerol, Comparación de diferentes concentraciones de glicerol**

Formulación según Tabla 2	Glicerol 85% (glicerol absoluto) [% p/v]	Ejemplo 3 de la Tabla 1 [µg]	Duración de acción [min], Promedio
2	5 (4,25)	3	210
3	2,5 (2,125)	3	240
4	1 (0,85)	3	150
1	0	3	150

Tabla 5: Duración del efecto del ejemplo 3/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80 (90/10) + Na-CMC

Formulación según Tabla 2	Na-CMC [% p/v]	Ejemplo 3 de la Tabla 1 [µg]	Duración de acción [min], Promedio
7	1,25 Na-CMC	3	120

5 **Tabla 6: Duración del efecto del ejemplo 3/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80 con glicerol (87,5/10/2,5) o propilenglicol (70/10/20)**

Formulación según Tabla 2	Glicerol 85% / propilenglicol [% p/v]	Ejemplo 3 de la Tabla 1 [µg]	Duración de acción [min], Promedio
3	2,5 glicerol (glicerol absoluto: 2,125)	30	390
6	20 propilenglicol	30	180

10 **Tabla 7: Duración del efecto del ejemplo 1/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80/glicerol (Formulación 3) en comparación con la duración del efecto del ejemplo 1/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80 (Formulación 1) con una presión negativa de -100 mbar y -50 mbar**

Formulación según Tabla 2	Presión negativa [mbar]	Glicerol absoluto [% p/v]	Ejemplo 1 de la Tab. 1 [µg]	Duración de acción [min], Promedio
1	-50	0	10	150
1	-100	0	10	120
3	-50	2,5	10	> 270
3	-100	2,5	10	240

Tabla 8: Duración del efecto del ejemplo 4/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80/glicerol (Formulación 3) en comparación con la duración del efecto del ejemplo 4/Tabla 1 en tampón fosfato pH7/polisorbato 80 (Formulación 1) con una presión negativa de -100 mbar y -50 mbar

Formulación según Tabla 2	Presión negativa [mbar]	Glicerol absoluto [% p/v]	Ejemplo 4 de la Tab. 1 [µg]	Duración de acción [min], Promedio
1	-50	0	100	180
1	-100	0	100	180
3	-50	2,5	100	> 300
3	-100	2,5	100	270