

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 647**

51 Int. Cl.:
A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05749635 .8**
96 Fecha de presentación: **17.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1755590**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **COMBINACIÓN DE GLUCOPIRROLATO Y UN AGONISTA DEL ADRENORECEPTOR BETA2.**

30 Prioridad:
18.05.2004 GB 0411056

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2011

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
COLLINGWOOD, Stephen Paul

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 370 647 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de glucopirrolato y un agonista del adrenoreceptor beta2

Esta invención se relaciona con compuestos orgánicos y su uso como productos farmacéuticos, en particular con el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

5 Cydulka et al, Annals of Emergency Medicine, volumen 25, Abril 1995, páginas 470-473 describe el tratamiento de pacientes que tienen exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con glucopirrolato nebulizado y albuterol nebulizado.

Tzelepis et al, European Respiratory Journal, 1996, 9, páginas 100-103 describe el tratamiento de pacientes que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica con glucopirrolato nebulizado y metaproterenol nebulizado.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende, en forma separada o conjunta, glucopirrolato (A) y maleato de (R) -5- [2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino) -1-hidroxi-etil] -8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (B) , para administración simultánea o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

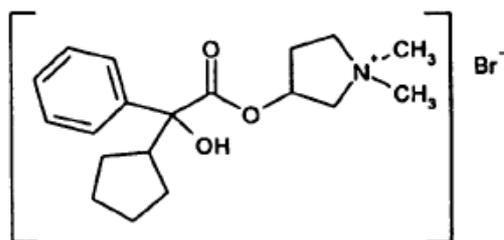
15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) y (B), opcionalmente junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente el uso de (A) y (B) en la preparación de un medicamento para terapia de combinación mediante administración simultánea o secuencial de (A) y (B) en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20 Preferiblemente la relación molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300, por ejemplo 50:1 a 1:100, especialmente de 10:1 a 1:20, y más especialmente de 3:1 a 1:7.

El glucopirrolato (A) es un agente anti-muscarínico conocido. Más específicamente inhibe la acetil colina que une a los receptores muscarínicos M3 inhibiendo de esta forma la broncoconstricción.

25 El glucopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Los contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. Esta sal de bromuro, a saber bromuro de 3-[(ciclopentil- hidroxifenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio, tiene la siguiente fórmula estructural



30 y se puede preparar utilizando los procedimientos descritos en la patente de los Estados Unidos US 2956062.

35 El glucopirrolato tiene dos centros estereogénicos y por lo tanto existe en cuatro formas isoméricas, a saber bromuro de (3R,2'R) -, (3S, 2'R) -, (3R,2'S) - y (3S,2'S) -3-[(ciclopentil-hidroxifenilaceril)oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio, como se describe en las especificaciones de la patente de Estados Unidos US 6307060 y US 6,613,795. La presente invención abarca la utilización de una o más de estas formas isoméricas, especialmente el isómero 3S,2R, el isómero 3R,2'R o el isómero 2S,3'R, incluyendo así enantiómeros individuales, o racematos, especialmente el racemato (3S,2'R/2S,3'R).

El maleato (R) -5- [2-(5,6-dietil-indan -2-ilamino) -1-hidroxi-etil] -8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (B) posee actividad agonística del adrenoreceptor beta-2. Este tiene un inicio rápido de acción y una acción de estimulación prolongada sobre el 2-adrenorreceptor, por ejemplo hasta 24 horas o más.

Se puede preparar el maleato de (R) -5- [2-(5,6-dietil -indan-2-ilamino) -1-hidroxi-etil] -8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona al utilizar los procedimientos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 2000/075114, WO 2003/076387, WO 2004/076422 o WO 2004/08766.

5 El medicamento de la presente invención puede contener adicionalmente uno o más agentes co-terapéuticos tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes o antitusígenas, por ejemplo como potenciadores de actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los potenciales efectos secundarios de tales fármacos.

10 Los agentes co-terapéuticos incluyen esteroides, agonistas A_{2A}, antagonistas A_{2B}, antihistaminas, inhibidores de caspasa, antagonistas LTB₄, antagonistas LTD₄, inhibidores de PDE4, mucolíticos, inhibidores de metaloproteinasa de la matriz (MMPi's), leucotrienos, antibióticos, antineoplásicos, péptidos, vacunas, nicotina, inhibidores de elastasa y cromoglicato de sodio.

15 Tales fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, por ejemplo glucocorticoesteroides tales como budesonida, beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida o furoato de mometasona, o esteroides descritos en la WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920, y agonistas del receptor glucocorticoide no esteroide, tales como aquellos descritos en la DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248, WO 0505452. Los agonistas A_{2A} incluyen aquellos descritos en la EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083. Los antagonistas A_{2B} adecuados incluyen aquellos descritos en la WO 03/042214 y WO 02/42298. Las sustancias de fármaco antihistamina incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina así como también aquellos descritos en la WO 03/099807, WO 04/026841, JP 2004107299. Los inhibidores de caspasa adecuados, que incluyen inhibidores de enzima que convierte la interleuquina- IP (ICE), incluyen aquellos que se describen en la especificación de patente Canadiense 2109646, EP 519748, EP 547 699, EP 590 650, EP 628550, EP 644 197, EP 644198, WO 93/05071, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673, WO 95/05152, WO 95/35308, WO 97/22618, WO 97/22619, WO 98/41232, WO 99/06367, WO 99/65451, WO 01/119373, US 5411985, US 5416013; US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 6054487, US 6531474, US 20030096737, GB 2,278,276 así como también aquellos descritos en la solicitudes de patente internacionales WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129 y WO 03/32918. Los antagonistas LTB₄ adecuados incluyen LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquellos descritos en la US 5451700 y WO 04/108720. Los antagonistas LTD₄ adecuados incluyen montelukast y zafirlukast. Los inhibidores de PDE4 adecuados tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almiral Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Glenmark), y aquellos descritos en la WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258, WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998 y WO 04/111044.

50 Mientras que el glucopirrolato (A) es un antagonista M₃, el medicamento de la presente invención opcionalmente incluye uno o más antagonistas M₃ tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sal de tiotropio, CHF 4226 (Chiesi), o aquellos descritos en la WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495, WO 04/018422 o WO 05/003090.

55 Mientras que (B) es un agonista del adrenoceptor beta-2, el medicamento de la presente invención incluye opcionalmente uno o más de otros agonistas del adrenoceptor beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los compuestos de la fórmula I (en forma de solvato, sal o libre) de la WO 04/087142, o aquellos descritos en JP 05025045, US 2002/0055651, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/24439, WO 03/72539, WO 03/42160, WO 03/91204, WO 03/42164, WO 03/99764, WO 04/11416, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108675 o WO 04/108676.

La administración del medicamento o composición farmacéutica como se describió anteriormente, es decir con (A) y (B) en mezcla o separado, es preferiblemente mediante inhalación, es decir (A) y (B) están en forma inhalable. La forma inhalable del medicamento puede ser, por ejemplo, una composición atomizable tal como un aerosol que comprende el ingrediente activo, es decir (A) y (B) en forma separada o en mezcla, en solución o dispersión en un propulsor, o una composición nebulizable que comprende una solución o dispersión del ingrediente activo en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico. Por ejemplo, la forma inhalable del medicamento puede ser un aerosol que comprende una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propulsor, o una combinación de un aerosol que contiene (A) en solución o dispersión en un propulsor con un aerosol que contiene (B) en solución o dispersión en un propulsor. En otro ejemplo, la forma inhalable es una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico, o una combinación de una dispersión de (A) en tal un medio con una dispersión de (B) en tal un medio.

Una composición en aerosol adecuada para uso como la forma inhalable del medicamento puede comprender el ingrediente activo en solución o dispersión en un propulsor, que se puede seleccionar a partir de cualquiera de los propulsores conocidos en la técnica. Tales propulsores adecuados incluyen hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano o mezclas de dos o más de tales hidrocarburos, e hidrocarburos sustituidos con halógeno, por ejemplo metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos o ciclobutanos sustituidos con cloro y/o flúor, tales como diclorodifluorometano (CFC 12), triclorofluorometano (CFC11), 1,2-dicloro- 1,1,2,2-tetrafluoroetano (CFC114) o, particularmente, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227), o mezclas de dos o más de tales hidrocarburos sustituidos con halógeno. Cuando el ingrediente activo está presente en el propulsor, es decir cuando está presente en forma de partículas dispersas en el propulsor, la composición en aerosol también puede contener un lubricante y un tensoactivo, que se puede escoger entre aquellos lubricantes y tensoactivos conocidos en la técnica. Otras composiciones en aerosol adecuadas incluyen composiciones libres de tensoactivos o sustancialmente libres de tensoactivo en aerosol adecuadas. La composición en aerosol puede contener hasta aproximadamente 5% en peso, por ejemplo 0.0001 a 5%, 0.001 a 5%, 0.001 a 3%, 0.001 a 2%, 0.001 a 1%, 0.001 a 0.1%, o 0.001 a 0.01% en peso del ingrediente activo, con base en el peso del propulsor. Cuando está presente, el lubricante y el tensoactivo pueden estar en una cantidad hasta de 5% y 0.5% respectivamente en peso de la composición en aerosol. La composición en aerosol también puede contener un co-solvente tal como etanol en una cantidad hasta de 30% en peso de la composición, particularmente para administración de un dispositivo de inhalación dosificador presurizado. La composición en aerosol puede contener adicionalmente un agente espesante, por ejemplo un azúcar tal como lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol o sorbitol, en una cantidad, por ejemplo, de hasta 20%, usualmente 0.001 a 1%, en peso de la composición.

En otra realización de la invención, la forma inhalable es un polvo seco, es decir (A) y (B) están presentes en un polvo seco que comprende (A) y (B) finamente divididos opcionalmente junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable en forma de partículas, que puede ser uno o más materiales conocidos como portadores farmacéuticamente aceptables, preferiblemente escogidos a partir de materiales conocidos como portadores en composiciones de inhalación de polvo seco, por ejemplo sacaridos, que incluyen monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano, manitol o sorbitol. Un portador especialmente preferido es lactosa. El polvo seco puede estar contenido como dosis unitarias en cápsulas de, por ejemplo, gelatina o plástico, o en blísteres (por ejemplo de aluminio o plástico), para uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco, que puede estar en un dispositivo de dosis individual o de dosis múltiple, preferiblemente en unidades de dosificación de (A) y (B) junto con el portador en cantidades para llevar el peso de polvo total por cápsula de 5 mg a 50 mg. Alternativamente, el polvo seco puede estar contenido en un reservorio en un dispositivo de inhalación de polvo seco multi-dosis adaptado para proporcionar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco por accionamiento.

En la forma de partículas finamente divididas del medicamento, y en la composición en aerosol cuando el ingrediente está presente en forma de partículas, el ingrediente activo puede tener un diámetro de partícula promedio de hasta aproximadamente 10 μm , por ejemplo 0.1 a 5 μm , preferiblemente 1 a 5 μm . El portador en forma de partículas, cuando está presente, generalmente tiene un diámetro de partícula máximo hasta de 300 μm , preferiblemente hasta 212 μm , y de forma conveniente tienen un diámetro de partícula medio de 40 a 100 μm , por ejemplo 50 a 75 μm . El tamaño de partícula del ingrediente activo, y aquel de un portador en forma de partículas cuando está presente en composiciones de polvo seco, se puede reducir al nivel deseado mediante métodos convencionales, por ejemplo al moler en un molino de chorro de aire, molino de bola o molino vibrador, tamizado, microprecipitación, secado por rociado, liofilización o cristalización controlada de solventes convencionales o de medios supercríticos.

El medicamento puede ser una formulación de liberación controlada que comprende partículas finamente divididas de (A) y (B) dentro de un material de matriz hidrófobo, por ejemplo que comprende estearato de magnesio, por ejemplo como se describe en la solicitud de patente internacional WO 01/76575.

Se puede administrar el medicamento inhalable utilizando un dispositivo de inhalación adecuado para la forma inhalable, tales dispositivos son bien conocidos en la técnica. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende un medicamento o composición farmacéutica como se describió anteriormente en forma inhalable como se describió anteriormente en asociación con uno o más

dispositivos de inhalación. En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo de inhalación, o un paquete de dos o más dispositivos de inhalación, que contienen un medicamento o composición farmacéutica como se describió anteriormente en forma inhalable como se describió anteriormente.

5 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un frasco de aerosol provisto con una válvula adaptada para suministrar una dosificación, tal como 10 a 100 μ l, por ejemplo 25 a 50 μ l, de la composición, es decir un dispositivo conocido como un inhalador dosificado. Tales frascos de aerosol adecuados y procesos para contener dentro de ellos composiciones en aerosol adecuadas bajo presión son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica de terapia de inhalación. Por ejemplo, se puede administrar una composición en aerosol de una lata recubierta, por ejemplo como se describe en la EP 0642992 A.

10 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa, orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador portátil, algunas veces denominado como un inhalador de rociado o de niebla suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo 10 a 100 μ l, que los nebulizadores convencionales.

20 Cuando la forma inhalable del ingrediente activo está en la forma de partículas finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco de una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y (B) por accionamiento. La formulación de polvo seco preferiblemente contiene los ingredientes activos opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad por ejemplo estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados son bien conocidos. Por ejemplo, un dispositivo adecuado para suministro de polvo seco en la forma encapsulada es aquel descrito en la US 3991761, mientras que un dispositivo adecuado es aquel descrito en la WO 97/20589.

25 El medicamento de la invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende una mezcla de (A) como se definió anteriormente y (B) como se definió anteriormente, preferiblemente junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente.

La relación molar de (A) a (B) puede ser, en general, de 100:1 a 1:300, por ejemplo de 50:1 a 1:100 o de 20:1 a 1:50, preferiblemente de 10:1 a 1:20, más preferiblemente de 5:1 a 1:10, de 3:1 a 1:7 o de 2:1 a 1:2. Se pueden administrar el compuesto (A) y el compuesto (B) en forma separada en la misma relación.

35 Una dosificación diaria adecuada del compuesto (A), particularmente como la sal de bromuro, para inhalación puede ser de 10 μ g a 2000 μ g, preferiblemente de 60 a 1000 μ g, y especialmente de 80 a 800 μ g, por ejemplo de 20 a 500 μ g.

Una dosificación diaria adecuada del compuesto (B) para la inhalación puede ser de 10 μ g a 2000 μ g, por ejemplo de 10 a 1500 μ g, de 10 a 1000 μ g, preferiblemente de 20 a 800 μ g, por ejemplo de 20 a 600 μ g o de 20 a 500 μ g.

40 Una unidad de dosis adecuada del compuesto (A), particularmente como la sal de bromuro, puede ser de 10 μ g a 2000 μ g, preferiblemente de 60 a 1000 μ g, especialmente de 80 a 800 μ g, por ejemplo de 20 a 500 μ g.

Una unidad de dosis adecuada del compuesto (B) puede ser de 10 μ g a 2000 μ g, por ejemplo de 10 a 1500 μ g, de 10 a 1000 μ g, preferiblemente de 20 a 800 μ g, por ejemplo de 20 a 600 μ g o de 20 a 500 μ g.

45 Se pueden administrar estas dosis unitarias una vez o dos veces al día de acuerdo con las dosis diarias mencionadas aquí anteriormente. Se prefiere una dosis única- la unidad precisa y la dosis diaria utilizada por supuesto dependerá de la afección que se va a tratar, el paciente y la eficiencia del dispositivo de inhalación.

50 En una realización preferida de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un polvo seco en una cápsula que contiene una dosis unitaria de (A) y (B), por ejemplo para inhalación de un inhalador de cápsula única, la cápsula adecuada que contiene una dosis unitaria de (A) por ejemplo como se describió anteriormente, y una dosis unitaria de (B), por ejemplo como se describió anteriormente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente en una cantidad para llevar el peso total del polvo seco por cápsula a entre 5 mg y 50 mg, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg o 50 mg.

En una realización preferida adicional de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un aerosol que comprende (A) y (B) por ejemplo en una relación como se describió anteriormente, en un propulsor como se describió anteriormente, opcionalmente junto con un tensoactivo y/o un agente espesante y/o a co-solvente tal como etanol como se describió anteriormente, para administración de un inhalador dosificado adaptado para suministrar una cantidad de aerosol que contiene una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), por accionamiento. Así si, por ejemplo, el inhalador suministra la mitad de la dosis unitaria de (A) y (B) por accionamiento, se puede administrar la dosis unitaria mediante dos accionamientos del inhalador.

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un equipo farmacéutico que comprende (A) y (B) como se definió anteriormente en formas de dosificación unitaria separadas, dichas formas son adecuadas para la administración de (A) y (B) en cantidades efectivas. Tal un equipo de forma adecuada comprende adicionalmente uno o más dispositivos de inhalación para administración de (A) y (B). Por ejemplo, el equipo puede comprender uno o más dispositivos de inhalación de polvo seco adaptados para suministrar polvo seco desde una cápsula, junto con cápsulas que contienen un polvo seco que comprende una dosificación unitaria de (A) y cápsulas que contienen un polvo seco que comprende una dosificación unitaria de (B). En otro ejemplo, el equipo puede comprender un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis que contiene en el reservorio del mismo un polvo seco que comprende (A) y un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis que contiene en el reservorio del mismo un polvo seco que comprende (B). En un ejemplo adicional, el equipo puede comprender un inhalador dosificado que contiene un aerosol que comprende (A) en un propulsor y un inhalador dosificado que contiene un aerosol que comprende (B) en un propulsor.

El medicamento de la invención es ventajoso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, que exhibe propiedades anti-inflamatorias y broncodilatadoras altamente efectivas. Por ejemplo, es posible utilizar la terapia de combinación de la invención para reducir las dosificaciones de (A) o (B) requeridas para un efecto terapéutico dado comparado con aquellas requeridas utilizando tratamiento con ya sea solo (A) o (B), minimizando por lo tanto los posibles efectos secundarios. Adicionalmente, utilizando las combinaciones de la invención, particularmente utilizando composiciones que contienen (A) y (B), se pueden preparar medicamentos que tienen un inicio de acción rápido y una larga duración de acción. Más aún, utilizando tal terapia de combinación, se pueden preparar los medicamentos que resultan en una mejora significativa en la función pulmonar. En otro aspecto, utilizando la terapia de combinación de la invención, se pueden preparar medicamentos que proporcionan control efectivo de las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, o una reducción en las exacerbaciones de tales enfermedades. En un aspecto adicional, utilizando composiciones de la invención que contienen (A) y (B), se pueden preparar medicamentos que reducen o eliminan la necesidad de tratamiento con medicamentos de rescate de acción corta tales como salbutamol o terbutalina; así las composiciones de la invención que contienen (A) y (B) facilitan el tratamiento de una enfermedad obstructiva o infamatoria de las vías respiratorias con un medicamento único.

El tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias de acuerdo con la invención puede ser tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o género que incluye asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida luego de infección bacteriana. El tratamiento de asma también se debe entender que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias y se diagnostican o son diagnosticables como "infantes sibilantes", una categoría de paciente establecida de preocupación médica principal y ahora a menudo identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para conveniencia esta afección asmática particular se denomina como "síndrome del infante sibilante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se evidenciará por la frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático por ejemplo de ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad de las vías respiratorias mejoradas. Esto se puede evidenciar fácilmente mediante requerimiento reducido para otra, terapia sintomática es decir terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque asintomático cuando este ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede en particular ser evidente en sujetos propensos a "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas alrededor de las 4 a 6 am, es decir en un momento normal y sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

Otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se puede aplicar la presente invención es lesión pulmonar aguda/adulta (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o COLD), que incluyen bronquitis y enfisema, bronquiectasia y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuentes con otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalada. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que se puede aplicar la

presente invención incluyen pneumoconiosis (una enfermedad inflamatoria de los pulmones, comúnmente ocupacional, acompañada de manera frecuente por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o género, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tobacosis y bisinosis.

5 La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Compuesto A1

10 Bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio (glucopirrolato) Este compuesto está disponible comercialmente como un racemato o se prepara utilizando los procedimientos descritos en la patente Estadounidense US 2956062.

Compuesto B1

Maleato de (R) -5- [2-(5,6-dietil-indan-2- ilamino) -1-hidroxi-etil] -8-hidroxi-1H-quinolin-2- ona Este compuesto se prepara utilizando los procedimientos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 2000/075114.

15 Se preparan cápsulas de gelatina adecuadas para uso en un inhalador de cápsula tal como aquel descrito en la US 3991761 y EP 1270034, cada cápsula contiene un polvo seco obtenido al mezclar el Compuesto A1 y el Compuesto B1 que se han molido a un diámetro de partícula medio de 1 a 5 µm y monohidrato de lactosa que tiene un diámetro de partícula por debajo de 212 µm, las cantidades son como se muestra en la Tabla 1 adelante.

TABLA 1

| Ejemplo | Compuesto A1 (Partes) | Compuesto B1 (Partes) | Lactosa(Partes) |
|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | 20 | 100 | 19880 |
| 2 | 40 | 100 | 19860 |
| 3 | 80 | 100 | 19820 |
| 4 | 100 | 100 | 19800 |
| 5 | 120 | 100 | 19780 |
| 6 | 140 | 100 | 19760 |
| 7 | 160 | 100 | 19740 |
| 8 | 180 | 100 | 19720 |
| 9 | 200 | 100 | 19700 |
| 10 | 220 | 100 | 19680 |
| 11 | 240 | 100 | 19660 |
| 12 | 300 | 100 | 19600 |
| 13 | 500 | 100 | 19400 |
| 14 | 1000 | 100 | 18900 |

ES 2 370 647 T3

(continuación)

| Ejemplo | Compuesto A1 (Partes) | Compuesto B1 (Partes) | Lactosa(Partes) |
|----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 15 | 2000 | 100 | 17900 |
| 16 | 20 | 100 | 24880 |
| 17 | 40 | 100 | 24860 |
| 18 | 80 | 100 | 24820 |
| 19 | 100 | 100 | 24800 |
| 20 | 120 | 100 | 24780 |
| 21 | 140 | 100 | 24760 |
| 22 | 160 | 100 | 24740 |
| 23 | 180 | 100 | 24720 |
| 24 | 200 | 100 | 24700 |
| 25 | 220 | 100 | 24680 |
| 26 | 240 | 100 | 24660 |
| 27 | 300 | 100 | 24600 |
| 28 | 500 | 100 | 24400 |
| 29 | 1000 | 100 | 23900 |
| 30 | 2000 | 100 | 22900 |
| 31 | 20 | 200 | 14780 |
| 32 | 40 | 200 | 14760 |
| 33 | 80 | 200 | 14720 |
| 34 | 100 | 200 | 14700 |
| 35 | 120 | 200 | 14680 |
| 36 | 140 | 200 | 14660 |
| 37 | 160 | 200 | 14640 |
| 38 | 180 | 200 | 14620 |
| 39 | 200 | 200 | 14600 |
| 40 | 220 | 200 | 14580 |

ES 2 370 647 T3

(continuación)

| Ejemplo | Compuesto A1 (Partes) | Compuesto B1 (Partes) | Lactosa(Partes) |
|----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 41 | 240 | 200 | 14560 |
| 42 | 300 | 200 | 14500 |
| 43 | 500 | 200 | 14300 |
| 44 | 1000 | 200 | 13800 |
| 45 | 2000 | 200 | 12800 |
| 46 | 20 | 200 | 24780 |
| 47 | 40 | 200 | 24760 |
| 48 | 80 | 200 | 24720 |
| 49 | 100 | 200 | 24700 |
| 50 | 120 | 200 | 24680 |
| 51 | 140 | 200 | 24660 |
| 52 | 160 | 200 | 24640 |
| 53 | 180 | 200 | 24620 |
| 54 | 200 | 200 | 24600 |
| 55 | 220 | 200 | 24580 |
| 56 | 240 | 200 | 24560 |
| 57 | 300 | 200 | 24500 |
| 58 | 500 | 200 | 24300 |
| 59 | 1000 | 200 | 23800 |
| 60 | 2000 | 200 | 22800 |

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende, en forma separa o conjunta, glucopirrolato (A) y maleato de (R) -5- [2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino) - 1-hidroxi-etil] - 8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (B), para administración simultánea o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.
- 5 2. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el glucopirrolato es un racemato.
3. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 en donde glucopirrolato es un enantiómero individual.
4. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el glucopirrolato es bromuro de (3S,2'R) -3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio o bromuro de (3R,2'R) -3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio.
- 10 5. Un medicamento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que contiene adicionalmente por lo menos una sustancia de fármaco que es una sustancia de fármaco antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante o antitusígena.
6. Un medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en forma inhalable y es
 - (i) un aerosol que comprende una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propulsor; o
 - 15 (ii) una combinación de un aerosol que contiene (A) en solución o dispersión en un propulsor con un aerosol que contiene (B) en solución o dispersión en un propulsor; o
 - (iii) una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico; o
 - (iv) una combinación de una dispersión de (A) en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico con una dispersión de (B) en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico.
- 20 7. Un medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que (A) y/o (B) están presentes en forma inhalable como un polvo seco que comprende (A) y/o (B) finamente dividido opcionalmente junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable en forma de partículas.
- 25 8. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 que es una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) y (B) opcionalmente junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Un medicamento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la relación molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300.
10. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la relación molar de (A) a (B) es de 50:1 a 1:100.
- 30 11. Un medicamento de acuerdo con cualquier reivindicación 10, en el que la relación molar de (A) a (B) es de 10:1 a 1:20.
12. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, que es

un polvo seco en una cápsula, la cápsula contiene una dosis unitaria de (A), una dosis unitaria de (B) y un portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad para llevar el peso total de polvo seco por cápsula a entre 5 mg y 50 mg; o un aerosol que comprende (A) y (B) en una relación como se especificó aquí anteriormente en la reivindicación 9, en un propulsor, opcionalmente junto con un tensoactivo y/o un agente espesante y/o un co-solvente adecuado para administración de un inhalador dosificado adaptado para suministrar una cantidad de aerosol que contiene una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), mediante accionamiento.
- 35 13. Un equipo farmacéutico que comprende (A) y (B) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en formas de dosificación unitaria separadas, dichas formas son adecuadas para administración de (A) y (B) en cantidades efectivas, junto con uno o más dispositivos de inhalación para administración de (A) y (B).
- 40