

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 116**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4015** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05701141 .3**  
96 Fecha de presentación: **24.01.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1713471**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Combinación de anticolinérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:  
**06.02.2004 US 541955 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.05.2012**

73 Titular/es:  
**MEDA PHARMA GMBH & CO. KG  
BENZSTRASSE 1  
61352 BAD HOMBURG, DE**

72 Inventor/es:  
**MAUS, Joachim;  
CNOTA, Peter, Jürgen;  
SZELENYI, Istvan y  
FYRNYS, Beatrix**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 381 116 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 anticolinérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 para el tratamiento de enfermedades respiratorias

- 5 La presente invención se refiere al uso de una combinación de un inhibidor de PDE 4 inhalado/oral combinado con broncodilatadores anticolinérgicos inhalados (antagonistas del receptor muscarínico) seleccionados entre rolipram o Roflumilast y R,R-glicopirrolato, para el tratamiento sintomático o profiláctico de enfermedades respiratorias, especialmente aquellas acompañadas de obstrucción o inflamación tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma. Adicionalmente comprende la presentación de esta combinación en una formulación aplicada localmente (inhalada) y una aplicación en un dispositivo de inhalación por ejemplo en el Novolizer®.
- 10 El asma bronquial, que afecta a tanto como el 10% de los individuos de las naciones industrializadas, se caracteriza por broncoconstricción, inflamación crónica de las vías respiratorias, hiperreactividad de las vías respiratorias, y edema de la mucosa. El remodelado de las vías respiratorias y la neurotransmisión no colinérgica, no adrenérgica alterada pueden contribuir a una obstrucción irreversible de las vías respiratorias y a una reducción de la función pulmonar. El asma bronquial ha emergido como un problema de salud pública principal a lo largo de los últimos 20 años. Aunque los datos indican que las terapias para el asma actuales conducen a descensos limitados en las tasas de muerte, ésta continúa siendo un problema significativo de salud pública (Mannino et al., Surveill Summ 2002; 51:1-13). Es todavía una de las causas importantes de hospitalización preventiva en todo el mundo y representa varios millones de días laborables perdidos. Junto con el incremento en la prevalencia del asma, los costes asociados con esta enfermedad también se han elevado espectacularmente.
- 15 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también es muy común. Esta enfermedad se caracteriza por limitaciones progresivas de las vías respiratorias acompañadas por reacciones inflamatorias. A partir de una revisión de datos de todo el mundo, resulta evidente que el tabaco no es la única causa de la EPOC. El incremento de la edad en el mundo también constituye un cierto factor de riesgo. La prevalencia de la EPOC varía, puede estar entre 3% y 10% con una tendencia continuamente creciente. Aunque la EPOC es una causa importante de enfermedad y muerte, su reconocimiento como un problema de salud pública se ha desarrollado lentamente a pesar del aumento de la tasa de mortalidad para la EPOC y de la disminución de las tasas de muerte para la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares (Hurd, Chest 2000; 117(2 Supl):1S-4S). Adicionalmente, la EPOC confiere una carga económica sustancial a los individuos y a la sociedad.
- 20 Existe ahora una fuerte evidencia de que la inflamación de las vías respiratorias es un problema subyacente predominante en pacientes con asma. La patofisiología del asma implica una red intrincada de interacciones moleculares e intercelulares, aunque la contribución de cada factor individual es probablemente diferente de paciente a paciente dependiendo del entorno y del estímulo. Las mayor parte de los participantes en el desarrollo del fenotipo del asma incluyen estímulos desencadenantes tales como los propios alérgenos, células tales como las células T, células epiteliales y mastocitos que producen una variedad de citoquinas incluyendo IL-5, GM-CSF, IL-3, IL-4 e IL-13 y quimioquinas tales como eotaxina, moléculas de adherencia, etc. Recientes avances en la comprensión de los mecanismos inflamatorios e inmunológicos del asma han indicado que se pueden prevenir muchas posibilidades terapéuticas potenciales o revertir anomalías que subyacen al asma.
- 25 En la actualidad, la farmacoterapia es el pilar principal del tratamiento del asma. Se encuentran disponibles agonistas de adrenoceptores  $\beta_2$  de corta y larga duración. Los agonistas de adrenoceptores  $\beta_2$  de corta duración se utilizan actualmente en base a la demanda para un rápido alivio de los síntomas. En los últimos años, los agonistas de adrenoceptores  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada han tenido un papel creciente en el control del asma, concretamente en pacientes con un asma moderada a grave. Los fármacos antimuscarínicos son bastante menos eficaces en el alivio de un ataque de asma que los agonistas de adrenoceptores  $\beta_2$  (Rodrigo y Rodrigo, Chest 2002; 121:1977-87). No obstante, con la introducción del nuevo anticolinérgico tiotropio, el uso de anticolinérgicos en las enfermedades respiratorias aumentará enormemente. Los glucocorticoides inhalados se han convertido en el pilar principal de la terapia en el asma crónica. Son el tratamiento clínicamente más eficaz disponible pero pueden producir graves efectos secundarios y, por otra parte, pueden ser ineficaces en los asmáticos resistentes a los corticosteroides.
- 30 En general, se conoce mucho menos acerca de la patogénesis de la EPOC que de la del asma. Estudios recientes han ampliado enormemente la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes a la EPOC. De este modo, existe el acuerdo de que la EPOC es también una enfermedad inflamatoria. Desde el presente punto de vista patogénico, los granulocitos neutrófilos, los linfocitos CD8+ y los macrófagos con sus mediadores juegan probablemente papeles cruciales en la patogénesis de la EPOC.
- 35 El control actual está enfocado a la mejora de la función pulmonar de los pacientes que padecen EPOC. La primera etapa de este proceso es dejar de fumar. Existen evidencias de que la reducción o el cese del hábito de fumar pueden dar como resultado una mejora de algunos parámetros respiratorios. Los broncodilatadores (agonistas de adrenoceptores  $\beta_2$  y anticolinérgicos) son ahora el pilar principal de la terapia sintomática: Los agonistas de adrenoceptores  $\beta_2$  de breve y de larga duración tales como el salbutamol, el fenoterol, el salmeterol, el formoterol son los agentes terapéuticos establecidos en el control de la EPOC sintomática. De los fármacos antimuscarínicos

de acción breve, el ipratropio es ampliamente utilizado. Recientemente, se ha introducido en todo el mundo el tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada con una cierta preferencia por los receptores muscarínicos M<sub>3</sub> (Hansel y Barnes, *Drugs Today (Barc)* 2002; 38:585-600). Los agentes anticolinérgicos pueden ser utilizados eficazmente también en el tratamiento de la EPOC en caballos. El ipratropio a una dosis de 2.400 µg/caballo es un broncodilatador eficaz en caballos con EPOC (Duvivier et al., *Equine Vet J* 1999; 31:20-4. Bavlv et al., *Equine Vet J*. 2002 Jan; 34(1):36-43). En la actualidad, la terapia anti-inflamatoria de la EPOC no está resuelta. El uso de glucocorticoides sistémicos e inhalados para la EPOC ha aumentado apreciablemente a lo largo de los últimos 20 años. Han sido sometidos a ensayo sobre la premisa de que la interferencia con la inflamación en la EPOC debe alterar el curso de la enfermedad. Aunque los corticosteroides inhalados tiene beneficios demostrados en el control del asma, hasta hace poco su eficacia en la EPOC relacionada con el hábito de fumar, no asmática no estaba basada en la evidencia (Bonay et al., *Drug Saf* 2002; 25:57-71). Los glucocorticoides inhalados tienen un impacto relativamente pequeño sobre los procesos inflamatorios que caracterizan la EPOC (Adcock y Chung, *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:58-60). Por lo tanto, están indicados si hay una respuesta broncodilatadora significativa o el paciente tiene una enfermedad más grave con exacerbaciones frecuentes (Alsaedi et al., *Am J Med* 2002; 113:59-65).

La obstrucción del flujo de aire y la inflamación de las vías respiratorias son características del asma así como de la EPOC. Aunque en la inflamación de las vías respiratorias en el asma y la EPOC, respectivamente, participan diferentes tipos de células, ambas enfermedades son de naturaleza inflamatoria crónica asociada con infiltración y activación celular. Mientras el asma bronquial se caracteriza predominantemente por eosinófilos y linfocitos CD4, granulocitos neutrófilos, linfocitos CD8 y macrófagos parecen jugar un papel principal en la patogénesis de la EPOC. De este modo, las PDE que están implicadas en la relajación de la musculatura lisa y también se encuentran en eosinófilos así como en neutrófilos y otras células inflamatorias e inmunocompetentes constituyen probablemente un elemento esencial del progreso de ambas enfermedades. Muchos de los eventos y mecanismos implicados en la patogénesis de estas enfermedades son inhibidos por la activación de la ruta de señalización de nucleótidos cíclicos. De este modo, un incremento en el AMPc intracelular interfiere en la activación de linfocitos, eosinófilos, neutrofilos, y mastocitos, y bloquea la producción de citoquinas, la replicación celular, y la quimiotaxis celular hacia los sitios de inflamación. Además, la activación de la ruta de señalización del AMPc en las células de la musculatura lisa de las vías respiratorias promueve la relajación y bloquea la replicación celular en la musculatura lisa (Tomlinson et al., *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1809-19), evitando de este modo la remodelación de las vías respiratorias observada en la fase crónica de las enfermedades.

La PDE4 pertenece a una superfamilia de al menos 11 lisozimas que catalizan la hidrólisis de AMPc y/o GMPc. La PDE4 es una enzima que metaboliza el AMPc muy importante en células inmunitarias e inflamatorias, musculatura lisa de las vías respiratorias, y nervios pulmonares. Basándose en su distribución celular y tisular, los inhibidores selectivos de esta enzima suprimen la liberación por mediadores de las células inflamatorias (Hatzelmann y Schudt, *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297:267-79, Marx et al., *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:7-15, Kuss et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:373-85). Muestran un amplio espectro de actividad en modelos animales de EPOC (Billah et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:127-37, Kuss et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:373-85). Los efectos secundarios asociados con la clase, principalmente náuseas y emesis, parecen haber sido al menos parcialmente superados por los denominados inhibidores de PDE4 de "segunda generación".

Los estudios clínicos actuales indican convincentemente la utilidad terapéutica de los inhibidores de PDE4 tanto en el asma como en la EPOC (Dyke y Montana, *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:1-13, Grootendorst et al., *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16:341-7, Spina, *Drugs* 2003; 63:2575-94). Los esfuerzos para minimizar o eliminar los eventos adversos mencionados más arriba asociados a veces con los inhibidores de PDE4 han incluido la creación de inhibidores que no penetran en el sistema nervioso central, y la administración de inhibidores de PDE4 mediante inhalación en vez de oralmente. Los inhibidores de la isoenzima PDE4 reducen los procesos inflamatorios tanto en el asma como en la EPOC. De este modo, estos efectos de los inhibidores de PDE4 dan como resultado una mejora de la función bronquial en pacientes que padecen de asma bronquial o EPOC.

Las medicaciones anticolinérgicas han sido aceptadas como una modalidad de tratamiento importante en la EPOC y el asma crónica. El broncodilatador anticolinérgico, el antagonista del receptor muscarínico, utilizado en esta invención será un compuesto de acción prolongada. Cualquier compuesto de este tipo puede ser utilizado en este enfoque de terapia combinada. Por larga duración se quiere significar que el fármaco tendrá un efecto sobre los bronquios que durará alrededor de 12 horas o más, hasta 24 horas. El fármaco anticolinérgico inhalado de acción prolongada recientemente aprobado, tiotropio, produce una broncodilatación sostenida durante las 24 horas del día (Calverley et al., *Thorax* 2003; 58:855-60).

El glicopirrolato pertenece a los denominados fármacos anticolinérgicos y suscita antagonismo del neurotransmisor acetilcolina en su sitio para el receptor. Este efecto conduce a una broncodilatación considerable y una secreción de moco reducida. El glicopirrolato, un compuesto de amonio cuaternario, consiste en cuatro estereoisómeros. Es escasamente absorbido de las membranas mucosas, reduciendo de este modo los efectos secundarios de los anticolinérgicos (Ali-Melkkila et al., *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:633-42). El glicopirrolato no posee selectividad en su unión a los receptores M<sub>1</sub>-M<sub>3</sub>. No obstante, estudios cinéticos demostraron que el glicopirrolato se disocia lentamente de los receptores muscarínicos M<sub>3</sub> (Haddad et al., *Br J Pharmacol* 1999; 127:413-20). De un modo similar al tiotropio, este comportamiento explica la selectividad del receptor relativa del glicopirrolato y la larga

duración de su acción. En efecto, existe evidencia de que el glicopirrolato racémico produce efectos broncodilatadores considerables y de larga duración tanto en pacientes asmáticos como con EPOC (Walker et al., Chest 1987; 91:49-51, Schroeckenstein et al., J Allergy Clin Immunol 19881; 82:115-9, Gilman et al., Chest 1990; 98:1095-8, Cydulka y Emerman, Ann Emerg Med 1995; 25:470-3). Como el asma y la EPOC se caracterizan por un incremento de las secreciones de moco, el efecto antisecretor de anticolinérgicos tales como el glicopirrolato es una ventaja adicional para su uso en la terapia de estas enfermedades.

Del documento WO 03/011274 se conoce la combinación de anticolinérgicos e inhibidores de PDE 4 para el tratamiento de enfermedades respiratorias, que describe especialmente ejemplos de cilomilast y bromuro de tiotropio.

En el documento WO 02/096463 se describe la combinación de un inhibidor de PDE4 y un anticolinérgico para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, mencionando los anticolinérgicos ipratropio y oxitropio.

Pero sin embargo, los tratamientos actuales para el asma y la EPOC no son satisfactorios. Dada la elevada prevalencia de estas enfermedades, son muy deseables intervenciones terapéuticas mejoradas más eficaces y más convenientes. El problema subyacente a la presente invención era proporcionar alternativas terapéuticas con mayor eficacia y efectos secundarios reducidos.

El problema se resuelve por medio de una nueva combinación de fármacos que comprende un inhibidor de PDE4 seleccionado entre rolipram o roflumilast y el anticolinérgico R,R-glicopirrolato, que es superior a los monocompuestos con respecto a la eficacia terapéutica, el comienzo y la duración de la acción, o los efectos secundarios.

Sorprendentemente se ha revelado que el uso de una combinación que comprende anticolinérgicos tópicos (inhalados) tales como glicopirrolato racémico, o sus enantiómeros, especialmente R,R-glicopirrolato, o sus diastereoisómeros o sus sales fisiológicamente aceptables e inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 4 inhalados/orales tales como Roflumilast o sus sales fisiológicamente aceptables da como resultado un tratamiento más eficaz y más seguro del asma bronquial y de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) lo que permite dosis más bajas o disminuye los efectos secundarios.

Las propiedades farmacodinámicas de ambas clases de fármacos, anticolinérgicos (especialmente R,R-glicopirrolato) e inhibidores de PDE4 se complementan entre sí y dan como resultado un tratamiento más eficaz de las enfermedades mencionadas. Además, también aumenta la conformidad del paciente.

Un inhibidor de PDE4 puede ser cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 y que se ha descubierto que actúa como inhibidor de PDE4 altamente específico y que es utilizado preferiblemente para la inhalación. Por ejemplo, estudios preclínicos y clínicos con el inhibidor de PDE4 altamente potente y selectivo AWD 12-281 demostraron que este compuesto tiene una buena eficacia preclínica y clínica. En ratas Brown Norway, AWD 12-281 suprimía la eosinofilia de las vías respiratorias inducida por alérgenos con una DI50 de 7 µg/kg cuando se administraba intrapulmonariamente. El valor de la DI50 del corticosteroide conocido beclometasona era comparable (0,1 µg/kg). Debido a este perfil metabólico único, el compuesto tiene un perfil de seguridad adecuado después de la administración tópica (nasal o inhalada). Cuando se proporcionaba AWD 12-281 a perros por medio de inhalación, no se inducía emesis hasta la dosis más elevada posible (15 mg/kg) indicando que AWD 12-281 es útil para el tratamiento por inhalación del asma y la EPOC (Kuss et al., J Pharmacol Exp Ther 2003; 307:373-85).

### Parte experimental

La influencia del R,R-glicopirrolato combinado con inhibidores de PDE4 sobre la secreción de TNF fue investigada utilizando células mononucleares de sangre humana periférica (PBMC). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional de los autores de la presente invención de acuerdo con las Declaraciones Internacionales de Helsinki y Tokyo.

Las PBMC se aislaron a partir de muestras de sangre heparinizada de donantes sanos mediante centrifugación en gradiente de densidad. Se añadió un volumen igual de tampón de Hanks (Life Technologies, Heidelberg, Alemania) a las muestras de sangre completa heparinizada. Quince ml de Histopaque-1077 (Sigma, Deisenhofen, Alemania) recubiertos con un máximo de 40 ml de mezcla de sangre/Hanks se centrifugaron durante 30 min. a la temperatura ambiente (2000 rpm). Una banda visible que contenía las PBMC se transfirió a un tubo de nueva aportación y se lavó dos veces con tampón de Hanks. Finalmente las células se sembraron en Medio RPMI 1640 (Life Technologies, Heidelberg, Alemania) con Glutamax I (Gibco BRL, Eggenstein) y suero de ternera fetal al 10% (Boehringer Mannheim, Penzberg, Alemania). Después de aislarlas, las PBMC se cultivaron en medio RPMI 1640 con un suplemento de suero de ternera fetal (FCS) al 10% a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> durante la noche. Las PBMC se aislaron de las otras células mediante el método de adherencia, las células no adherentes se separaron cambiando el medio.

Las células se volvieron a suspender a 10<sup>6</sup> células/ml y se incubaron en volúmenes de 500 µl en placas para el cultivo de tejidos de 24 pocillos (Falcon Becton Dickinson Labware) a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la pre-

incubación con sustancias de ensayo (0,5 µl/500 µl de medio) durante 30 min, las células se estimularon con lipopolisacárido (LPS) (1 µg/ml). En los momentos indicados las células se sedimentaron mediante centrifugación, los sobrenadantes se cosecharon y se conservaron congelados a -80°C hasta la determinación de la proteína; las células se lisaron por medio de Tampón de lisis RLT (Qiagen, Hilden, Alemania) y se congelaron a -80°C hasta su análisis.

Las mediciones de citoquinas en los sobrenadantes de cultivo se realizaron por medio de ELISA sándwich utilizando pares de anticuerpos emparejados (Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Las placas de ELISA (Maxisorb, Nunc) se recubrieron durante la noche con anticuerpo monoclonal anti-citoquina (mAb) en tampón carbonato 0,1 M, pH 9,5. Después de haberlas lavado, las placas se bloquearon con Diluyente de Análisis (Pharmingen, Heidelberg, Alemania) durante 1h y se lavaron de nuevo. Las muestras de sobrenadante apropiadamente diluido y los patrones se distribuyeron por duplicado y las placas se incubaron durante 2 horas a la temperatura ambiente. Las placas se lavaron, se incubaron durante 1 hora con detector de trabajo (anticuerpo anti-citoquina biotinilado y producto conjugado de Avidina-peroxidasa de rábano picante). Después de lavar, se añadió el sustrato (TMB y peróxido de hidrógeno). La reacción se detuvo añadiendo H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M. Las placas se leyeron a 450 nm (referencia 570 nm) en un lector de microplaca (Dynatech). Los resultados se expresaron como un porcentaje del nivel de control de la producción de citoquinas por las células estimuladas en ausencia del compuesto.

Tras la estimulación con LPS, la liberación de TNF $\alpha$  basal a partir de los monocitos aumentó desde 328 pg/ml hasta 7.258 µg/ml. El R,R-glicopirrolato solo no influyó en la liberación de TNF $\alpha$  inducida por LPS hasta 10 µmoles/l. El inhibidor de PDE4 rolipram inhibió la liberación de TNF $\alpha$  de una manera dependiente de la concentración. El valor de CI<sub>35</sub> del rolipram ascendió a 68,9 ± 15,2 nmoles/l. La adición simultánea de 10 µmoles/l de R,R-glicopirrolato sorprendentemente y muy significativamente redujo la CI<sub>35</sub> a 1,70 ± 1,18 nM (p=0,0151).

Estos resultados demuestran que el R,R-glicopirrolato intensifica la actividad anti-inflamatoria de los inhibidores de PDE4 significativamente y sorprendentemente de una manera súperaditiva.

Tanto el anticolinérgico como los inhibidores de PDE4 inhalados/orales pueden ser utilizados eficazmente en el tratamiento de diferentes enfermedades de las vías respiratorias en equinos. Los neutrófilos activados se dirigen a los pulmones de los caballos con EPOC lo que puede contribuir a la inflamación y a la lesión del pulmón. Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 pueden reducir la activación de los neutrófilos *in vivo* en los caballos con EPOC (Rickards et al., J Vet Pharmacol Ther 2001; 24:275-81).

La terapia combinada contemplada por esta invención comprende administrar un inhibidor de PDE4 con un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada para prevenir el comienzo de un evento de enfermedad pulmonar o para tratar una afección existente y para reducir la inflamación de las vías respiratorias. Los compuestos se pueden administrar juntos en una única forma de dosificación. O se pueden administrar en diferentes formas de dosificación. Éstas se pueden administrar al mismo tiempo. O se pueden administrar próximos en el tiempo o lejanas, por ejemplo cuando un fármaco se administra por la mañana y el segundo fármaco se administra por la noche. La combinación se puede utilizar profilácticamente o después de que se haya producido el comienzo de los síntomas. En algunos casos, la combinación o las combinaciones se pueden utilizar para prevenir el progreso de una enfermedad pulmonar o para detener la disminución de una función tal como la función del pulmón.

Estos fármacos, los anticolinérgicos y los inhibidores de PDE4, se administran normalmente en forma de un aerosol con o sin propelente, o en forma de un polvo inhalado, por ejemplo con el Novolizer<sup>®</sup>. Esta invención contempla la administración simultánea de ambos fármacos en una forma de liberación tal como un inhalador, que coloca ambos fármacos en el mismo inhalador. Las formulaciones están dentro del conocimiento práctico de la técnica (por ejemplo contienen excipientes tales como monohidrato de lactosa).

Los ingredientes activos pueden ser administrados de 1 a 8 veces al día, suficiente para mostrar la actividad deseada. Preferiblemente, los componentes activos se administran alrededor de una vez a cuatro veces al día, más preferiblemente una vez o dos veces al día.

El inhibidor de PDE4 se puede administrar en una cantidad entre 200 y 5.000 µg/día a un ser humano adulto prefiriéndose de 500 a 2.000 µg/día con independencia de la intensidad de la inflamación de las vías respiratorias. El inhibidor de PDE4, por ejemplo roflumilast se puede administrar mediante inhalación u oralmente. El fármaco anticolinérgico inhalado, el glicopirrolato racémico, uno de sus enantiómeros, especialmente el R,R-glicopirrolato o uno de sus diastereoisómeros o una mezcla de los mismos y sus sales, solvatos e hidratos pueden ser administrados en una cantidad entre 5 y 500 µg/día a un ser humano adulto prefiriéndose de 15 a 300 µg/día. Es especialmente preferido un intervalo de dosificación entre 5 y 100 µg/día.

Se contempla que ambos ingredientes activos puedan ser administrados al mismo tiempo, o muy próximos en el tiempo. Alternativamente, se podría tomar un fármaco por la mañana y el otro más tarde durante el día. O en otro escenario, se podría tomar un fármaco dos veces al día y el otro una vez al día, o bien al mismo tiempo que se produce la dosificación dos veces al día, o bien por separado. Preferiblemente ambos fármacos se tomarán juntos al mismo tiempo.

Para uso veterinario, el anticolinérgico, especialmente el R,R-glicopirrolato puede ser administrado a caballos en una cantidad de 1 - 32 µg/kg/día con una preferencia entre 4 y 16 µg/kg/día solo o combinado con un inhibidor de PDE4 inhalado administrado en una cantidad entre 4 y 100 µg/día en un ser humano adulto con una preferencia de 10 a 40 µg/día con independencia de la intensidad de la inflamación de las vías respiratorias.

5 La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo.

Inhalación de polvo con 50 µg de R,R-glicopirrolato y 500 µg de AWD 12-281 por dosis individual

10 Se mezcla una cantidad de 50 g de R,R-glicopirrolato con 100 g de monohidrato de alfa lactosa, la mezcla se proporciona sobre un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla y finalmente se mezcla de nuevo. Se mezclan 500 g de AWD 12-281 micronizado con 1000 g de monohidrato de alfa lactosa, la mezcla se proporciona sobre un tamiz de 0,8 mm de tamaño de malla y finalmente se mezcla de nuevo. Las dos mezclas recibidas se combinan y se cargan con monohidrato de alfa lactosa hasta 12000 g. Con posterioridad, se mezcla de nuevo y la mezcla de polvo recibida se carga en inhaladores de polvo que liberan 12 mg de polvo por dosis individual. Por dosis individual se liberan 50 µg de R,R-glicopirrolato y 500 µg de AWD 12-281 desde el inhalador de polvo y se suministran a las vías respiratorias del paciente.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de una combinación de R,R-glicopirrolato tópico o de sus sales fisiológicamente aceptables con inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 4 seleccionados de un grupo que comprende rolipram, roflumilast o sus sales fisiológicamente aceptables para la producción de un medicamento para el tratamiento del asma bronquial o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) 4 es roflumilast o sus sales fisiológicamente aceptables.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) 4 es rolipram o sus sales fisiológicamente aceptables.
- 10 4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la dosis diaria de R,R-glicopirrolato es de 5 a 500 µg, preferiblemente de 15 a 300 µg y la dosis diaria del inhibidor de PDE4 está entre 200 y 5.000 µg/día, preferiblemente de 500 a 2.000 µg/día.
- 15 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la dosis diaria de R,R-glicopirrolato es de 5 a 100 µg y la dosis diaria del inhibidor de PDE4 está entre 200 y 5.000 µg/día, preferiblemente de 500 a 2.000 µg/día.
- 20 6. Procedimiento para la producción de un fármaco para su uso en el tratamiento del asma bronquial o la EPOC que contiene R,R-glicopirrolato o una de sus sales fisiológicamente aceptables y al menos un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) 4 seleccionado de un grupo que comprende rolipram, roflumilast o sus sales fisiológicamente aceptables, **caracterizado porque** las sustancias activas se presentan en una combinación fija o libre para la administración simultánea, sucesiva o separada junto con los excipientes, coadyuvantes, y aditivos habituales en una forma farmacéutica adecuada para la aplicación por inhalación.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** las dos sustancias activas se encuentran disponibles en una dispersión con un tamaño de partícula adecuado cuando son inhaladas.
- 25 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** es un aerosol inhalable con o sin propelente.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** es un polvo seco inhalable.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** es una suspensión o solución inhalable.