

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 231**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                   |           |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| <b>A61K 45/06</b>  | (2006.01) | <b>A61P 17/06</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/167</b> | (2006.01) | <b>A61P 19/02</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/58</b>  | (2006.01) | <b>A61P 25/28</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/40</b>  | (2006.01) | <b>A61P 37/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/00</b>   | (2006.01) | <b>A61P 37/08</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 11/00</b>  | (2006.01) | <b>A61P 43/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 29/00</b>  | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61P 1/04</b>   | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61P 11/06</b>  | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61P 13/12</b>  | (2006.01) |                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09006788 .5**
- 96 Fecha de presentación: **01.12.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2098248**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Combinación de anticolinérgicos, glucocorticoides y agonistas de beta2 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:  
**21.12.2005 US 752058 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.10.2012**

73 Titular/es:  
**MEDA PHARMA GMBH & CO. KG (100.0%)  
BENZSTRASSE 1  
61352 BAD HOMBURG, DE**

72 Inventor/es:  
**MAUS, JOACHIM DR.;  
KASTRUP, HORST;  
CNOTA, PETER JÜRGEN;  
BAUHOFER, ARTUR y  
SZELENYI, ISTVAN**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 389 231 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, glucocorticoides y agonistas de beta2 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

5 La invención se refiere a nuevas combinaciones basadas en anticolinérgicos, agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor y glucocorticoides, el procedimiento para su producción y su uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferiblemente enfermedades respiratorias como asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) o enfermedades reumáticas o autoinmunes.

10 El asma bronquial, que afecta tanto como al 10% de individuos en naciones industrializadas, se caracteriza por broncoconstricción, inflamación de las vías respiratorias crónicas, hiper-reactividad de las vías respiratorias, y edema de la mucosa. El remodelado de las vías respiratorias y la neurotransmisión no colinérgica, no adrenérgica, alterada, puede contribuir a la obstrucción irreversible de las vías respiratorias y la reducción de la función pulmonar. El asma se caracteriza por episodios recurrentes de falta de aliento, respiración dificultosa, tos, y presión en el pecho, denominados exacerbaciones. La gravedad de las exacerbaciones puede oscilar de ligera a amenazante para la vida. Las exacerbaciones pueden ser un resultado de la exposición a, por ejemplo, infecciones respiratorias, polvo, moho, polen, aire frío, ejercicio, estrés, humo de tabaco y contaminantes del aire. El asma bronquial ha surgido como un principal problema mundial de salud pública durante los pasados 20 años. Aunque los datos indican que las terapias habituales para el asma llevan a disminuciones limitadas en los índices de mortalidad, continúa siendo un problema significativo del cuidado de la salud. Es aún una de las principales causas de hospitalización previsible a nivel mundial y explica varios millones de días de trabajo perdidos. Junto con el aumento en el predominio del asma, los costes asociados con esta enfermedad han aumentado también de forma dramática.

15 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es muy común en el mundo. Se asocia principalmente con el fumado de cigarrillos pasado y presente aunque el hecho de que la sociedad envejezca juega también un papel que incluso aumenta continuamente. El predominio de COPD varía entre el 3% y el 10% con una tendencia que aumenta constantemente. Aunque la COPD es una causa principal de enfermedad y muerte, su reconocimiento como un problema de salud pública ha sido lento en desarrollarse a pesar del índice de mortalidad en ascenso para COPD y la disminución en los índices de mortalidad para la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (Hurd Chest 2000; 117 (2 Suplemento): 1S-4S). De forma adicional, la COPD proporciona una carga económica sustancial en los individuos y la sociedad. La COPD es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica y obstrucción irreversible de las vías respiratorias con una disminución en el parámetro de la función pulmonar FEV<sub>1</sub> que es más rápido que el normal. La enfermedad tiene dos aspectos principales de patología, a saber, bronquitis crónica, caracterizada por hipersecreción de moco desde las vías respiratorias de conducción, y enfisema, caracterizado por cambios destructivos en los alvéolos.

20 El asma y la COPD son serios problemas de salud mundial caracterizados por un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. La obstrucción de las vías respiratorias y la inflamación de las vías respiratorias son características del asma además de la COPD. Aunque la inflamación de las vías respiratorias en asma y COPD, respectivamente, implican diferente tipos de células, ambas enfermedades son de naturaleza inflamatoria crónica asociada con infiltración y activación celular. Mientras que el asma bronquial se caracteriza de forma predominante por eosinófilos y linfocitos EC4+, granulocitos neutrófilos, linfocitos EC8+ y macrófagos parecen jugar un papel principal en la patogénesis de COPD (Saetta et al. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:711-7, Shapiro Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:S29-S32).

25 Hay actualmente una fuerte evidencia de que la inflamación de las vías respiratorias es un problema subyacente predominante en pacientes con asma y COPD.

30 La patofisiología del asma implica una red interactiva de interacciones moleculares y celulares, aunque la contribución de cada factor individual es probablemente diferente de paciente a paciente dependiendo de la situación y el estímulo. Los principales participantes en el desarrollo de un fenotipo del asma incluyen los estímulos desencadenantes tales como los alérgenos en sí mismos, células tales como células T, células epiteliales y mastocitos que producen una variedad de citoquinas que incluyen el factor-alfa de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), interleuquina (IL)-5, factor estimulante de la colonia de granulocito-macrófago (GM-CSF), IL-3, IL-4 e IL-13 y quimioquinas tales como eotaxina, moléculas de adhesión, etc.

35 Desafortunadamente, se sabe mucho menos sobre la patogénesis de COPD que de la del asma. Estudios recientes han ampliado en gran medida la comprensión de los mecanismos patogénicos que subyacen en la COPD. Así, hay consenso en que la COPD es también una enfermedad inflamatoria. A partir del actual punto de vista patogénico, la COPD se define como una obstrucción progresiva y no totalmente reversible de las vías respiratorias con inflamación de las vías respiratorias predominantemente neutrofílicas. En la COPD, los tipos de células inflamatorias predominantes son linfocitos T EC8+, macrófagos y neutrófilos. Los neutrófilos y los marcadores inflamatorios neutrofílicos que incluyen IL-8, TNF $\alpha$  y LTB<sub>4</sub>, están aumentados en las vías respiratorias de pacientes con COPD (Yamamoto et al. Chest 1997; 112-505-10, Keatings et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153,530-4).

La gestión actual del asma y la COPD se enfoca en la mejora de la función pulmonar de los pacientes. En ambas enfermedades, aunque especialmente en COPD, la primera etapa es dejar de fumar. Hay evidencia de que la reducción o cese en el fumado puede dar por resultado la mejora de algunos parámetros respiratorios.

5 La broncoconstricción se da debido a espasmo del músculo liso bronquial y la inflamación de las vías respiratorias con edema. Los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor proporcionan un efecto broncodilatador a los pacientes, dando por resultado el alivio de los síntomas de falta de respiración. Los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor pueden ser de acción rápida para el alivio inmediato, o de acción duradera para la prevención a largo plazo de los síntomas respiratorios. Los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor de acción rápida disponible actualmente incluyen salbutamol, terbutalina, reprotol, pirbuterol, fenoterol, bitolterol. A LABAs pertenecen los compuestos tales como salmeterol, formoterol, indacaterol.

10 Mientras se sabe también que los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor proporcionan el alivio sintomático de pacientes que sufren de asma o COPD, otro componente de estos trastornos de las vías respiratorias, es decir, la inflamación a menudo necesita tratamiento separado. Típicamente esto puede implicar tratamiento con un glucocorticoide, respectivamente. Los glucocorticoides disponibles actualmente incluyen beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, ioteprednol, etiprednol, flunisolida.

15 La broncoconstricción y la inflamación están asociadas además con la producción aumentada del moco bronquial y posible taponamiento bronquial, que pueden tratarse con anticolinérgicos, tales como ipratropio, oxitropio, tiotropio, glicopirrolato y en particular, el enantiómero RR de glicopirrolato.

20 Los broncodilatadores (agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor y anticolinérgicos) son actualmente el sustento de la terapia sintomática. Los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor de acción rápida y duradera tales como salbutamol, fenoterol, salmeterol, formoterol, son compuestos terapéuticos establecidos en la gestión de la COPD sintomática. De los fármacos antimuscarínicos de acción rápida, el ipratropio se usa ampliamente aunque los fármacos antimuscarínicos son bastante menos eficaces en el alivio de un ataque de asma que los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor (Rodrigo y Rodrigo, Chest 2003; 123:1908-15). Recientemente, el tiotropio, un anticolinérgico de acción duradera con una cierta preferencia por los receptores muscarínicos  $M_3$ , se han introducido actualmente en todo el mundo (Hansel y Barnes, Drugs Today (Barc) 2002; 38:585-600, Koumis y Samuel, Clin Ther 2005; 27:377-92). La terapia anti-inflamatoria relativamente suficiente con glucocorticoides está disponible para el asma. Sin embargo, son menos eficaces en COPD. Además, el tiotropio reduce las exacerbaciones de COPD y las hospitalizaciones relacionadas en comparación con el placebo y el ipratropio (Barr et al. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2):EC002876). Los anticolinérgicos de acción duradera adicionales están actualmente bajo desarrollo. Son más convenientes para usar para pacientes con enfermedad avanzada que necesitan terapia de mantenimiento con broncodilatadores, y se ha mostrado que proporcionan eficacia superior en comparación con agentes antimuscarínicos de acción rápida.

30 El principio básico de la terapia para el asma se ha centrado en la gestión óptima del proceso inflamatorio subyacente. Las recomendaciones de los expertos más recientes sostienen enérgicamente el uso de glucocorticoides inhalados. Los broncodilatadores se usan para el alivio temporal de los síntomas en estos pacientes y para el control sintomático adicional en pacientes que tienen síntomas persistentes a pesar de la terapia de glucocorticoides inhalados (<http://www.ginasthma.com/>). En la COPD bien definida, las alternativas terapéuticas varían. Como no hay una terapia farmacológica aceptada comúnmente que altera la historia natural de la enfermedad, el énfasis terapéutico se sitúa en el alivio de los síntomas. A diferencia de la terapia para el asma, los broncodilatadores juegan un papel principal en la terapia inicial para los pacientes de COPD sintomática. A este respecto, los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor de acción duradera y el nuevo agente anticolinérgico de acción duradera (tiotropio) ofrecen distintas ventajas. En contraste, los glucocorticoides inhalados parecen tener un papel más limitado en la COPD. Por otro lado, se ha mostrados que los glucocorticoides inhalados tienen efectos beneficiosos en el estado de salud y disminuyen los índices de exacerbación en pacientes de COPD.

35 40 45 Las enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide [AR], lupus eritematoso sistémico [LES], esclerosis múltiple [EM], glomerulonefritis, enfermedades inflamatorias intestinales [Morbus Cohn, Colitis ulcerosa], soriasis) pertenecen a los principales problemas de salud en el mundo. Las enfermedades autoinmunes están entre las diez causas principales de muerte. La mayoría de las enfermedades autoinmunes necesitan tratamiento de por vida (Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Clin Immunol Immunopathol 1997; 84:223-43).

50 55 Las enfermedades autoinmunes son trastornos en los que el sistema inmune produce anticuerpos contra las células del propio cuerpo, destruyendo el tejido sano. Estas respuestas inmunes mal dirigidas se denominan como autoinmunidad, que puede demostrarse por la presencia de autoanticuerpos o linfocitos T reactivos con antígenos del huésped. Las enfermedades autoinmunes humanas pueden dividirse en dos categorías: específicas de un órgano y sistémicas. En la enfermedad autoinmune específica de un órgano (por ejemplo, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1), la auto-reactividad se dirige a antígenos únicos de un solo órgano. En la enfermedad autoinmune sistémica (por ejemplo, AR, EM, LES), la auto-reactividad se dirige principalmente hacia un amplio intervalo de antígenos e implica un número de tejidos.

**Lupus eritematoso sistémico** (LES) es una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, crónica, normalmente de por vida. LES es notable por las exacerbaciones y las remisiones impredecibles y una predilección por la implicación clínica de las articulaciones, piel, riñón, cerebro, pulmón, corazón y tracto gastrointestinal.

5 **Artritis reumatoide** (AR), artritis juvenil idiopática, las espóndilo-artropatías seronegativas que incluyen artritis sorriásica, y el lupus eritematoso sistémico, son todos ejemplos de enfermedades reumáticas en que la inflamación está asociada con patología esquelética. AR es la enfermedad inflamatoria de articulaciones más común y una causa principal de discapacidad funcional, morbilidad y mortalidad prematura. La inflamación de la membrana sinovial que rodea una articulación lleva a articulaciones hinchadas, sensibles y rígidas. Esto puede acompañarse por fatiga, pérdida de peso, ansiedad y depresión.

10 La artritis reumatoide (AR) normalmente necesita tratamiento de por vida. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) han sido la piedra angular de la terapia para AR. Los NSAIDs reducen el dolor y la inflamación y permiten mejoras en la movilidad y la función. La aspirina y otros NSAIDs, tales como ibuprofeno, diclofenac, fenoprofeno, indometacina, naproxeno, son altamente anti-inflamatorios y analgésicos. Sus fuertes efectos secundarios gastrointestinales a menudo limitan su uso. Se creyó inicialmente que los inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) provocaban menos problemas estomacales que los NSAIDs clásicos. Sin embargo, el uso de inhibidores de COX-2 está limitado considerablemente debido a sus efectos cardiovasculares indeseables. Los corticosteroides, usados solos o en conjunto con otros medicamentos, pueden reducir la sintomatología asociada con AR. De hecho, los corticosteroides reducen la inflamación en AR. Sin embargo, por los efectos secundarios potenciales a largo plazo (por ejemplo, ulceración gastrointestinal, osteoporosis, desarrollo de cataratas, glaucoma, etc.), el uso de corticosteroides se limita normalmente a tratamientos médicos cortos y bajas dosis donde sea posible. Los fármacos parecidos a anticolinérgicos se usan frecuentemente en combinación con GCs para reducir el desarrollo de úlceras inducidas por GCs.

El patrón actual de cuidado es terapia agresiva con fármacos anti-inflamatorios y fármacos anti-reumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs).

25 Los DMARDs se usan más frecuentemente en diversos regímenes de terapia de combinación.

El factor de necrosis tumoral (los inhibidores de TNF son una clase relativamente nueva de medicamentos usados para tratar la enfermedad autoinmune. Incluyen etanercept (receptor de TNF soluble), infliximab (anticuerpo monoclonal contra TNF), adalimumab (anticuerpo de TNF humano) y anakinra (antagonista del receptor de interleuquina-1 humano recombinante).

30 El término **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) describe un grupo de trastornos inflamatorios crónicos de causas desconocidas que implican al tracto gastrointestinal (TGI). Los pacientes con EII pueden dividirse en dos grupos principales, aquellos con colitis ulcerosa (CU) y aquellos con enfermedad de Crohn (EC). En pacientes con CU, hay una reacción inflamatoria en primer lugar que implica la mucosa del colon. La inflamación es típicamente uniforme y continua sin intervenir áreas de mucosa normal. La EC difiere de CU en que la inflamación se extiende a través de todas las capas de la pared intestinal e implica el mesenterio además de los nódulos linfáticos. La EC puede darse en cualquier lugar a lo largo del tracto intestinal.

35 Las terapias habituales comprenden aminosalicilatos, fármacos que contienen ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), que ayudan a controlar la inflamación. La sulfasalazina es útil principalmente en enfermedad del colon porque el compuesto activo, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), se libera en el intestino grueso por degradación bacteriana del compuesto parental. Los productos tales como mesalamina que liberan 5-ASA en el intestino delgado distal secundario a cambios de pH, son más útiles en pacientes con enfermedad de Crohn del intestino delgado. Otros agentes 5-ASA, tales como olsalazina, mesalamina y balsalazida, tienen un vehículo diferente, menos efectos secundarios y pueden usarse por gente que no puede tomar sulfasalazina. Inmunomoduladores tales como azatioprina y 6-mercaptopurina reducen la inflamación afectando al sistema inmune.

45 Como TNF es una citoquina inflamatoria clave y mediador de la inflamación intestinal, los compuestos dirigidos contra esta citoquina tal como infliximab, son prometedores en EII. En ciertos casos, agentes inmunosupresores: ciclosporina A, tacrolímús, mofetilo de micofenolato, pueden ser eficaces en el tratamiento de EII.

**Esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad crónica potencialmente debilitante, que afecta al sistema nervioso central, caracterizada por la destrucción de la vaina de mielina que rodea las neuronas, dando por resultado la formación de "placas". La EM es una enfermedad progresiva y normalmente fluctuante, con exacerbaciones y remisiones durante muchas décadas. La EM afecta a más de 1 millón de personas alrededor del mundo.

50 Las terapias habituales se dirigen a la disfunción inmune en EM y el daño del tejido neuronal resultante con el objetivo de prevenir o al menos reducir el riesgo a largo plazo de la discapacidad clínicamente significativa. Estas terapias están habitualmente disponibles: interferón (IFN)- $\beta$  y acetato de glatiramer (Copaxona<sup>®</sup>) (Linker RA, Stadelmann C, Diem R, Bahr M, Bruck W, Gold R. Fortschr Neurol Psychiatr 2005; 73:715-27; Strueby L, Nair B, Kirk A, Taylor-Gjevne RM. J Rheumatol 2005; 34:485-8). Todos estos medicamentos parecen modular la respuesta inmune en EM, aunque los medicamentos de acetato de glatiramer e IFN probablemente trabajan a través de

mecanismos diferentes. Cada uno de estos tratamientos (interferones y acetato de glatiramer) ofrecen diferentes ventajas y desventajas. Son grandes desventajas la ruta de administración por inyección y los altos costes.

5 La clave para el tratamiento exitoso de EM es ralentizar el proceso inflamatorio en el comienzo de la enfermedad. Para prevenir la progresión de la discapacidad, se aplican mitoxantrona, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina y ciclosporina. Los GCs (por ejemplo, metilprednisolona) también se usan frecuentemente. Hay evidencia de que los GCs disminuyen la progresión de atrofia cerebral en pacientes de EM (Zivadinov R. J Neurol Sci 2005; 233:73-81).

La **soriasis** es una enfermedad autoinmune crónica recurrente, de gravedad variable, que se considera que es una enfermedad programada genéticamente de inflamación desequilibrada, que se conduce y se mantiene mediante múltiples componentes del sistema inmune.

10 Aunque los preparados de fármacos tópicos son normalmente suficientes para controlar los síntomas de la soriasis en pacientes con enfermedad relativamente suave, los pacientes con enfermedad moderada a grave normalmente necesitan fototerapia o fármacos sistémicos. El tratamiento de la soriasis incluye terapia ultravioleta, fotoquimioterapia, CsA, metotrexato y terapia retinoide oral (Naldi L, Griffiths CE, Br J Dermatol 2005; 152:597-615). Hay también experiencia considerable que soporta la eficacia de la terapia sistémica para la soriasis (Bissonnette R. Skin Therapy Lett 2006; 11:1-4). Muchas opciones de tratamiento diferentes están disponibles para controlar los síntomas de la soriasis. Los casos de leve a moderado se tratan a menudo primero con tratamientos tópicos, tales como alquitrán de hulla, calcipotriol, ácido salicílico, GCs. Sin embargo, cuando la enfermedad se vuelve más grave, se emplean opciones de tratamiento tales como fototerapia, medicación sistémica y nuevos compuestos biológicos. Algunas medicaciones sistémicas comunes incluyen: metotrexato, ciclosporina A, retinoides, derivados de vitamina A. Medicaciones biológicas, tales como moduladores de células T e inhibidores de TNF (por ejemplo, infliximab, alefacent, efalizumab etanercept), ofrecen una alternativa a otras terapias avanzadas como medicaciones sistémicas y fototerapia (Menter A, Cather JC, Baker D, Farber HF, Lebwohl M, Darif M. J Am Acad Dermatol 2006; 54:61-3; Papp KA, Miller B, Gordon KB, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL; J Am Acad Dermatol 2006; 54 (4 Supl. 1):S164-70).

25 En general, las modalidades de tratamiento en la terapia de las enfermedades autoinmunes incluyen tratamientos sintomáticos que usan fármacos anti-inflamatorios, medicaciones inmunosupresoras, terapia de inmunomodulación y otros. No es apropiado un régimen único. Por lo tanto, se prefieren las combinaciones de diferentes medicaciones.

30 Se han tomado diversas aproximaciones para suprimir esta respuesta inflamatoria autoinmune inapropiada. La eficacia de diferentes clases de fármacos, por ejemplo, GCs, inhibidores de PDE4 y otros, solo han mostrado eficacia limitada, quizás porque bloquear solo una de muchas rutas no proporciona una disminución suficientemente grande en los procesos inflamatorios totales. La otra aproximación es el uso de una combinación de fármacos que dirigen varios procesos patogénicos.

35 El **glicopirrolato** pertenece a los denominados fármacos anticolinérgicos y antagoniza al neurotransmisor de acetilcolina en su sitio receptor. Este efecto lleva a una considerable broncodilatación y una secreción reducida de moco. Los **agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor** de acción duradera (LABA) (por ejemplo, salmeterol, formoterol, indacaterol) son la terapia base del asma y frecuentemente en la COPD. Estimulan la adenilato-ciclase y aumentan el contenido de AMPc intracelular dando por resultando la broncodilatación. Hasta la fecha, uno de los medicamentos más eficaces para la inflamación de las vías respiratorias es **glucocorticoides** inhalados (GCs). Estos compuestos inhiben prácticamente todos los procesos inflamatorios importantes implicados en el asma y parcialmente en la COPD, al menos, en un grado considerable.

Una piedra angular en la gestión del asma y la COPD es el control de la inflamación de las vías respiratorias. Todas las clases de fármacos mencionados anteriormente son capaces de reducir la inflamación de las vías respiratorias en diversos grados. Por lo tanto, nuestra intención fue combinar estas clases de fármacos con el objetivo de mejorar el efecto broncodilatador y de aumentar la actividad anti-inflamatoria.

45 Las propiedades farmacodinámicas de todas estas clases de fármacos, anticolinérgicos (especialmente R,R-glicopirrolato), agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor y GCs inhalados, se complementan los unos a los otros y dan por resultado un tratamiento más eficaz de las enfermedades mencionadas, que es sorprendentemente sobre-aditivo incluso comparado con las combinaciones duales. Además, como las dosis de monocompuestos están en la combinación más baja, la incidencia de efectos adversos puede reducirse usando la combinación. Adicionalmente, la conformidad de los pacientes se aumenta también.

55 Tanto los **agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor** de acción rápida como de acción duradera juegan un papel pivote en la gestión aguda y crónica del asma. Los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor son una parte integral del tratamiento en COPD y asma, y la combinación de dos o más agentes broncodilatadores generalmente se necesita para controlar los síntomas. Los pacientes con cualquier trastorno pueden beneficiarse de los broncodilatadores. Su acción principal en las vías respiratorias es la relajación de las células del músculo liso. Además de sus propiedades broncodilatadoras, los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor pueden tener otros efectos a través de su activación de  $\beta_2$ -adrenoceptores expresados en las células residentes de las vías respiratorias tales como células epiteliales y mastocitos y células inflamatorias circulantes tales como eosinófilos y neutrófilos. Estas actividades no

5 broncodilatadoras de los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor pueden mejorar su eficacia en la gestión del asma. En estudios pre-clínicos, los efectos anti-inflamatorios de los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor se demuestran a través de su efecto estabilizador en mastocitos y su inhibición de liberación de mediador a partir de eosinófilos, macrófagos, linfocitos T y neutrófilos. Además, los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor pueden inhibir el exudado de plasma en las vías respiratorias y la liberación de mediador a partir de células epiteliales.

10 El uso regular de agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor de acción rápida solos se ha mostrado que tiene efectos perjudiciales en el control del asma. Por lo tanto, los agentes de acción rápida solo se usarían cuando se necesitan para el rescate de síntomas agudos. La monoterapia con agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor de acción duradera (LABAs) se ha asociado también con pobre control del asma. Sin embargo, cuando se da de forma concomitante con glucocorticoides inhalados, los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor pueden potenciar el efecto anti-inflamatorio del glucocorticoide, mejorar el control del asma y prevenir exacerbaciones (Hanania y Moore, Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004; 3:271-7). Básicamente, la combinación de LABAs y GCs inhalados es útil en ambos procesos.

15 El tratamiento antimuscarínico del asma y la COPD tiene una historia relativamente larga que lleva hasta su uso en el día actual como un fármaco broncodilatador eficaz para enfermedades pulmonares obstructivas. Los agentes anticolinérgicos se ejemplifican mediante los alcaloides de belladona, atropina y escopolamina, que inhiben la acción muscarínica de la acetilcolina en la estructura innervada por los nervios colinérgicos post-ganglionares. Estos agentes inhiben típicamente la broncoconstricción relajando los músculos lisos y provocando broncodilatación considerable. Los agentes anticolinérgicos se conocen también por ejercer efectos centrales que incluyen dilatación de las pupilas y estimulación y/o depresión del sistema nervioso central. Se han desarrollado nuevos compuestos farmacéuticos anticolinérgicos que tienen una capacidad limitada para pasar a través de la barrera sangre-cerebro, y por lo tanto tienen una capacidad limitada para producir efectos centrales. Ejemplos de estos agentes son los compuestos de amonio cuaternario, metescopolamina, ipratropio, oxitropio, tiotropio y los enantiómeros de glicopirrolato. Algunos expertos recomiendan ipratropio como la primera elección. Tiene un comienzo muy lento y puede usarse como terapia de mantenimiento para gente con enfisema y bronquitis crónica con efectos secundarios poco graves. Sin embargo, un paciente no debería tomar más de 12 inhalaciones por día. El recientemente introducido tiotropio tiene una larga duración de acción y superior al ipratropio.

20 Los medicamentos anticolinérgicos se han aceptado como una ética de tratamiento importante en COPD y asma crónico. El broncodilatador anticolinérgico, el antagonista de receptor muscarínico, usado en esta invención será un compuesto de acción duradera. Cualquier compuesto de este tipo puede usarse en esta aproximación a terapia de combinación. Por acción duradera se entiende que el fármaco tendrá un efecto en los bronquios que durará alrededor de 12 horas o más, hasta 24 horas. El fármaco anticolinérgico inhalado de larga duración aprobado recientemente, tiotropio, produce broncodilatación sostenida a lo largo de las 24 horas del día (Calverley et al. Thorax 2003a; 58:855-60). De hecho, los broncodilatadores mejoran los síntomas y la calidad de vida, en pacientes de COPD, aunque, con la excepción de tiotropio, no influyen significativamente el curso natural de la enfermedad (Caramori y Adcock, Pulm Pharmacol Ther 2003; 16:247-77).

25 El glicopirrolato, un compuesto anticolinérgico de amonio cuaternario, consiste en cuatro estereoisómeros. Se absorbe pobremente desde las membranas mucosas, reduciendo así los efectos secundarios anticolinérgicos (Ali-Melkkila et al. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37:633-42). El glicopirrolato no posee selectividad en su enlace a los receptores  $M_1$ - $M_3$ . Estudios cinéticos, sin embargo, mostraron que el glicopirrolato se disocia lentamente de los receptores muscarínicos  $M_3$  (Haddad et al. Br J Pharmacol 1999; 127:413-20). De forma similar al tiotropio, este comportamiento explica la selectividad relativa al receptor del glicopirrolato y su larga duración de acción. De hecho, hay evidencia de que el glicopirrolato racémico produce efectos broncodilatadores considerables y de larga duración en pacientes tanto asmáticos como de COPD (Walker et al. Chest 1987; 91:49-51, Schroeckenstein et al. J Allergy Clin Immunol 1988; 82:115-9, Gilman et al. Chest 1990; 98:1095-8, Cydulka y Emerman, Ann Emerg Med 1995; 25:470-3, Hansel et al. Chest 2005; 128:1974-9). Como el asma y la COPD se caracterizan por secreciones de moco aumentadas, el efecto anti-secretor de anticolinérgicos tales como glicopirrolato es una ventaja adicional para su uso en la terapia de estas enfermedades.

Una piedra angular en la gestión del asma y la COPD es el control de la inflamación de las vías respiratorias.

30 Los **glucocorticoides** inhalados (GCs) son la terapia a largo plazo más eficaz en el control de los síntomas del asma crónica (Barnes Ernst Schering Res Found Workshop. 2002; 40:1-23). Estudios clínicos controlados, aleatorios, confirman la eficacia de la intervención temprana con glucocorticoides inhalados. En pacientes con asma persistente suave (Sheffer et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94:48-54). Los glucocorticoides inhalados suprimen la inflamación eosinófila en las vías respiratorias y son una piedra angular en el tratamiento del asma (van Rensen et al. Thorax 1999; 54:403-8, Barnes Ernst Schering Res Found Workshop. 2002; 40:1-23). Sin embargo, los pacientes muestran una respuesta variable a los glucocorticoides inhalados y algunos muestran resistencia a los glucocorticoides.

35 En la COPD, la inflamación de las vías respiratorias es bastante diferente del asma, por lo que la inflamación y el tratamiento anti-inflamatorio en COPD es relativamente un nuevo foco de interés. En contraste con el asma, la práctica del uso de glucocorticoides inhalados en COPD es común aunque controvertido (Crapo et al. Eur Respir J Suppl 2003; 41:19s-28s, O'Riordan, J Aerosol Med 2003; 16:1-8). Es probable que los GCs inhalados tengan poco

efecto en la progresión de COPD (Vonk et al. Thorax 2003; 58:322-327). Los glucocorticoides son probablemente apenas eficaces en pacientes de COPD sin asma concomitante coexistente. El uso de glucocorticoides inhalados en pacientes con enfermedad moderadamente grave ( $FEV_1 < 50\%$  predicho) puede producir beneficio clínico cuando se mide mediante un aumento en  $FEV_1$ , síntomas reducidos y menos exacerbaciones (O'Riordan, J Aerosol Med 2003; 16:1-8). Sin embargo, también hay evidencia clínica de que la inflamación neutrófila puede disminuirse mediante glucocorticoides inhalados en pacientes de COPD clínicamente estables (Yildiz et al. Respiration 2000; 67:71-6). Por consiguiente, en una guía publicada recientemente en el tratamiento de COPD, la adición de glucocorticoides inhalados se recomienda en enfermedad moderada a grave (Pauwels et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256-76). Los glucocorticoides se usarían principalmente para reducir exacerbaciones y mejorar el estado de salud de estos pacientes (Nishimura et al. Chest 1999; 115:31-7, Selroos, Curr Med Res Opin 2004; 20:1579-93). Aunque se tiene que admitir que el tratamiento farmacológico habitual de COPD es insatisfactorio, ya que no influye significativamente en la gravedad de la enfermedad o su curso natural. En general, los glucocorticoides inhalados tienen impacto relativamente pequeño en los procesos inflamatorios que caracterizan la COPD (Adcock y Chung, Curr Opin Investig Drugs 2002; 3:58-60) y no son adecuados para la monoterapia en COPD pero pueden combinarse de forma útil con un broncodilatador inhalado (Calverley et al. Eur Respir J 2003b; 22:912-9, Calverley Semin Respir Crit Care Med 2005, 26:235-45). Sin embargo, se ha mostrado que disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones y mejora la calidad de vida en pacientes con COPD (Calverley Semin Respir Crit Care Med 2005; 26:235-45).

La administración de glucocorticoides inhalados o anticolinérgicos (por ejemplo, ipratropio) redujo el riesgo de hospitalización de pacientes de COPD (Rascati et al. Clin Ther 2005; 27:346-54). La combinación de antagonistas muscarínicos de acción duradera y glucocorticoides inhalados es más eficaz en asma y COPD que solos. De hecho, hay evidencia de que la terapia de combinación corticosteroide/antagonista muscarínico tiene efectos inhibidores, complementario, aditivo o sinérgico en rutas de señalización pro-inflamatoria, liberación de mediador inflamatorio, y reclutamiento y supervivencia de células inflamatorias. En el paciente con una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias tal como asma o COPD, esto se refleja en actividad anti-inflamatoria mejorada con terapia de combinación superior a lo que puede alcanzarse por cualquier fármaco solo, o el potencial para que los fármacos antimuscarínicos proporcionen un efecto económico en esteroides.

Es bien conocido que los glucocorticoides inhalados representan una intervención farmacológica de primera elección en la terapia de enfermedades respiratorias inflamatorias. Esta clase de fármacos, entre los que pueden mencionarse por ejemplo, triamcinolona, beclometasona, mometasona, fluticasona, budesonida, etc., provoca efectos farmacodinámicos reseñables en el tracto respiratorio. Adicionalmente, provocan además efectos indeseados en diferentes órganos, y por esta razón, tanto su uso clínico y su interrupción provoca una serie de efectos secundarios, algunos de ellos muy serios.

Entre dichos efectos tóxicos pueden mencionarse aquellos que afectan el tejido óseo que lleva a un metabolismo celular alterado y una alta incidencia de osteoporosis. Varios estudios mostraron que los glucocorticoides inhalados provocan una reducción en la densidad mineral del hueso que lleva a un aumento en fracturas en gente que toma un glucocorticoide inhalado comparado con los controles (Ip et al. Chest 1994; 105:1722-7, Mortimer et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94:15-21). Se necesitan estrategias para reducir los efectos sistémicos de glucocorticoides inhalados. Hay evidencia de que los glucocorticoides inhalados son especialmente ventajosos en combinación con broncodilatadores (Donohue et al. Treat Respir Med 2004; 3:173-81). Además, se ha demostrado también que los agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor añadidos al régimen de terapia existente que consiste en un anticolinérgico (ipratropio) y un glucocorticoide inhalado (beclometasona) proporciona mayor alivio sintomático y mejora en la función pulmonar que el placebo (Gupta y Chhabra, Indian J Chest Dis Allied Sci 2002; 44:165-72).

Los tratamientos habituales para asma y COPD no son satisfactorios. El documento WO 02/083113 describe una formulación que comprende corticosteroide, formoterol y anticolinérgico para tratar trastornos broncoconstructores. El documento WO 2005/065649 describe una formulación que comprende un corticosteroide con uno o más fármacos distintos, por ejemplo, agonistas de beta-adrenoreceptor y anticolinérgicos para tratar trastornos broncoconstructores. El documento WO 2004/019985 describe una combinación de beta 2-agonista, corticosteroide y anticolinérgico para el tratamiento de COPD y asma. El documento WO 03/000241 describe una combinación farmacéutica que comprende un anticolinérgico, un beta 2-agonista y un corticosteroide. Donhue (Proc Am Thorac Soc 2 (2005): 272-281) describe una combinación para el tratamiento de asma o COPD que comprende fluticasona, salmeterol y tiotropio o budesonida, ipratropio y formoterol. El documento WO 2005/7074918 describe una combinación de corticosteroide con R,R-glicopirrolato. El documento WO 2005/074900 describe una combinación de formoterol con R,R-glicopirrolato. El documento US 2005/255049 describe una combinación de formoterol con mometasona.

Dada la alta prevalencia de estas enfermedades, son altamente deseables las intervenciones terapéuticas mejoradas, más eficaces y más convenientes.

Por lo tanto el problema subyacente de la invención fue presentar un compuesto farmacéutico, que se mejora para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades respiratorias, como asma o COPD, aunque también para reumatismo o enfermedades auto-inmunes.

Este problema se resuelve mediante una combinación de al menos tres sustancias farmacéuticamente activas diferentes o sus sales fisiológicamente aceptables seleccionadas del grupo de anticolinérgicos, glucocorticoides y agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor que muestran mayor eficacia y efectos secundarios reducidos comparado con las sustancias individuales o combinaciones dobles que podrían no esperarse de la técnica anterior.

- 5 Combinaciones preferidas comprenden tres sustancias farmacéuticamente activas diferentes o sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados de los grupos de Anticolinérgicos, Glucocorticoides y agonistas de  $\beta_2$ -adrenoceptor.

Las combinaciones especialmente preferidas comprenden R,R-glicopirrolato, formoterol y un Glucocorticoide seleccionado de budesonida y mometasona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 Cada una de las combinaciones puede administrarse como fijadas de combinaciones libres, que puede administrarse de forma simultánea o uno después del otro.

Cada una de las combinaciones puede administrarse de forma oral, tópica, preferiblemente de forma inhalatoria. En combinaciones libres las sustancias activas individuales pueden presentarse en las mismas o diferentes formas de administración, elegidas a partir de las posibilidades de aplicación oral, tópica e inhalatoria.

- 15 Parte experimental

La influencia de monocompuestos y sus diversas combinaciones, también en tres en uno en secreción de TNF, se investigó usando monocitos humanos. El estudio se aprobó por nuestro Comité Ético Institucional según las Declaraciones Internacionales de Helsinki y Tokio.

- 20 Las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs) se aislaron a partir de muestras sanguíneas heparinizadas de donantes sanos mediante centrifugado por gradiente de densidad. Un volumen igual de tampón de Hanks (Invitrogen, Heidelberg, Alemania) se añadió a muestras de sangre totalmente heparinizadas. Se recubrieron 15 ml de Histopaque-1077 (Sigma, Deisenhofen, Alemania) con un máximo de 40 ml de mezcla de sangre/Hanks y se centrifugaron durante 30 min a temperatura ambiente (2000 rpm). Una banda visible que contenía PBMCs se transfirió a un tubo limpio 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 FCS al 10% (Boehringer Mannheim, Penzberg, Alemania). Después de aislarse, los PBMCs se sembraron en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Heidelberg, Alemania) con Glutamax I (Invitrogen, Heidelberg, Alemania). Los PBMCs se cultivaron en medio RPMI 1640 a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5% toda la noche. Los monocitos se aislaron de las demás células mediante el método de adherencia, las células no adherentes se eliminaron cambiando el medio.

- 30 Las células se suspendieron de nuevo a 10<sup>6</sup> células/ml y se incubaron en volúmenes de 500  $\mu$ l en placas de cultivo tisular de 24 pocillos (Falcon Becton Dickinson Labware, Heidelberg, Alemania) a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%. Después de el pre-incubado con sustancias de ensayo (0,5  $\mu$ l/500  $\mu$ l de medio) durante 30 min, las células se estimularon con lipopolisacárido (LPS) (Sigma, Deisenhofen, Alemania) (1  $\mu$ g/ml). Después de 24 h de incubación, las células se sedimentaron por centrifugado. Los sobrenadantes se cosecharon y se congelaron a -80°C hasta la determinación de proteínas.

- 35 Las medidas de citoquina en los sobrenadantes de cultivo se hicieron mediante ELISA en sándwich usando pares de anticuerpos emparejados (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Las placas ELISA (Maxisorb, Nunc, Wiesbaden, Alemania) se recubrieron toda la noche con anticuerpo monoclonal anti-citoquina (mAb) en tampón carbonato 0,1 M, pH 9,5. Después de lavarse, las placas se bloquearon con Diluyentes de Ensayo (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania) durante 1 hora y se lavaron de nuevo. Muestras de sobrenadante y estándares diluidas apropiadamente se distribuyeron en duplicados y las placas se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron, se incubaron durante 1 h con detector de trabajo (anticuerpo anti-citoquina biotinilado y conjugado de peroxidasa de rábano-Avidina) (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Después del lavado, se añadió el sustrato (TMB y peróxido de hidrógeno). La reacción se paró añadiendo H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M. Las placas se leyeron a 450 nm (referencia a 570 nm) en un lector de microplaca (Dynatech, Alexandria, USA).

Los resultados se expresaron como un porcentaje del nivel de control de la producción de citoquina por células estimuladas en ausencia del compuesto.

Sobre la estimulación de LPS, la liberación de TNF $\alpha$  basal a partir de monocitos aumentó de 328 pg/ml hasta 7.258 pg/ml. El R,R-glicopirrolato solo no influyó en la liberación de TNF $\alpha$  inducido por LPS hasta 10  $\mu$ mol/l.

- 50 El corticosteroide budesonida inhibió también la liberación de TNF $\alpha$  de una manera dependiente de la dosis. El IC<sub>50</sub> para budesonida fue 0,55  $\pm$  0,13 nM.

El agonista de  $\beta_2$ -adrenoceptor formoterol, en concentraciones de hasta 10  $\mu$ M no afectó a la liberación de TNF- $\alpha$  estimulado con LPS.

En base a los resultados a partir de las sustancias individuales, en un primer experimento se investigó el efecto del agonista de  $\beta_2$ -adrenoceptor formoterol (10 nM) y el corticosteroide budesonida (0,1 nM) solos y en combinación, y en combinación con R,R-glicopirrolato (10  $\mu$ M) en la liberación de TNF $\alpha$  inducida por LPS a partir de PBMCs humanos. Las concentraciones elegidas para formoterol y budesonida estuvieron considerablemente por debajo de sus IC<sub>35</sub> e IC<sub>50</sub>, respectivamente. Los resultados se resumen en Fig. 1.

Como puede verse a partir de la Fig. 1, cada fármaco individual apenas afectó a la liberación de TNF $\alpha$  inducida por LPS. A las concentraciones intencionadamente bajas, cada doble combinación de R,R-glicopirrolato/formoterol y R,R-glicopirrolato/budesonida provocó solo una inhibición menor de la secreción de TNF- $\alpha$ . La doble combinación de formoterol/budesonida inhibió la secreción de TNF- $\alpha$  en aproximadamente 25%. En contraste, la combinación tres en uno de formoterol, budesonida y R,R-glicopirrolato inhibió de la forma más eficaz la secreción de TNF- $\alpha$  en aproximadamente 50%. Este efecto sobreañadido fue estadísticamente significativo. Los resultados se resumen en la Fig. 1.

Los medicamentos pueden administrarse de diferentes formas, tal como inhaladores de dosificación medida (IDMs), en inhaladores de polvo seco (IPSS), y en otra formulación líquida adecuada para la inhalación. También pueden administrarse juntos en una única forma de dosificación. O pueden administrarse en diferentes formas de dosificación. Pueden administrarse a la vez. O pueden administrarse o bien próximos en el tiempo o remotamente, de manera que uno se administra en la mañana y el segundo se administra en la tarde. La combinación puede usarse de forma profiláctica o después de haber ocurrido el comienzo de los síntomas. En algunos ejemplos, la(s) combinación(es) puede(n) usarse para prevenir la progresión de una enfermedad pulmonar o para detener el descenso de una función tal como la función pulmonar.

Estos fármacos, los anticolinérgicos, agonista de  $\beta_2$ -adrenoceptor, y GCs, se administran normalmente como un aerosol, o como un polvo inhalado. Esta invención contempla coadministrar todos los fármacos en una forma de reparto tal como un inhalador en que se ponen todos los fármacos en el mismo inhalador.

Como composiciones inhalables presurizadas en inhaladores de dosis medida, pueden considerarse polvos secos o disoluciones de inhalación sin propulsor. Entre las últimas están disoluciones, suspensiones o concentrados de inhalación listas para usar o fabricadas justo antes del uso, incluso estériles, como una composición nebulizable en un medio acuoso y/u orgánico. Estas formas de dosificación son parte de la presente invención.

Los inhaladores de dosis medida presurizada con propulsores pueden contener las sustancias activas en disolución o en dispersión en un propulsor. Los propulsores que pueden usarse para aerosoles de inhalación en esta invención son bien conocidos: se aplican principalmente derivados de hidrocarburo halogenado, TG134a y TG227, o sus mezclas. Además, se añaden normalmente detergentes (por ejemplo, ácido oleico), estabilizadores (por ejemplo, edetato sódico), co-disolventes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico), lubricantes (por ejemplo, polioxietileno-glicerilo-trioleato) o sistemas tampón u otros excipientes para el ajuste de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico). El ingrediente activo puede tener un diámetro de partícula promedio de hasta 5  $\mu$ m.

Puede usarse de forma adecuada una combinación de alcohol etílico y polioxietileno-25-glicerilo-trioleato (nombre comercial: Tagat TO) como un complejo de detergente/estabilizador/co-disolvente/lubricante en una concentración entre 0,5 y 1,5%.

Los aerosoles que contienen un propulsor, disoluciones o suspensiones mencionados anteriormente según la invención, se administran mediante inhaladores sofisticados, denominados inhaladores de dosis medida presurizada (=PIDM). Pueden equiparse con boquillas de metal o plástico de diferentes tamaños responsables de la medida y liberación de los compuestos activos.

La administración del medicamento o composición farmacéutica es preferiblemente por inhalación. La forma inhalable del medicamento puede ser, por ejemplo, una composición atomizable tal como un aerosol que comprende los ingredientes activos, de forma separada o en mezcla, en disolución o dispersión en un propulsor, o una composición nebulizable que comprende una dispersión del ingrediente activo en un medio acuoso/orgánico. Por ejemplo, la forma inhalable del medicamento puede ser un aerosol que comprende una mezcla de cualquier composición según la invención en disolución o dispersión en un propulsor, o una combinación de un aerosol que contiene cada sustancia activa individual en disolución o dispersión en un propulsor. En otro ejemplo, la forma inhalable es una composición nebulizada que comprende una dispersión de la sustancia según la combinación inventiva en un medio acuoso u orgánico, o una combinación de dispersiones de cada sustancia en dicho medio.

En otra realización de la invención, la forma inhalable es un polvo seco, es decir, las sustancias están presentes en un polvo seco que comprende cada sustancia dividida finamente opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable dividido finamente, que está presente preferiblemente y puede elegirse de entre materiales conocidos como vehículos en composiciones de inhalación en polvo seco, por ejemplo sacáridos, que incluyen monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, almidones, dextrano o manitol. Un vehículo especialmente preferido es la lactosa. El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico, o en blísteres, para un dispositivo de

inhalación de polvo seco. De forma alternativa, el polvo seco puede estar contenido como un recipiente en un dispositivo de inhalación de polvo seco en dosis.

5 Los polvos de inhalación según esta invención pueden administrarse mediante la ayuda de sofisticados dispositivos de inhalación de polvo seco, por ejemplo el Novolizer<sup>®</sup>. El polvo de inhalación puede estar medido previamente en cápsulas (por ejemplo, gelatina) o blísteres (bolsas de aluminio) o medirse justo antes del uso a partir de un recipiente a granel. Las sustancias activas de la combinación inventiva pueden estar en una combinación fija o ambos compuestos activos están en unidades de empaquetado separadas, que pueden administrarse de forma independiente unas de las otras desde un dispositivo o un paquete de dos o más dispositivos diferentes o de forma simultánea.

10 En la forma particulada dividida finamente del medicamento, y en la composición de aerosol donde el ingrediente activo está presente en forma particulada, el ingrediente activo puede tener un diámetro de partícula promedio de hasta 4 µm. El vehículo dividido finamente, cuando esté presente, generalmente tiene un diámetro máximo de hasta aproximadamente 600 µm y de forma conveniente tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 350 µm, preferiblemente aproximadamente 110 a 290 µm. El tamaño de partícula del ingrediente activo, y el del vehículo  
15 cuando esté presente en las composiciones de polvo seco, puede reducirse al nivel deseado por métodos convencionales, por ejemplo, por molido en un molino de propulsión de aire, molino de bolas o molino de vibración, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización o recristalización a partir de medios supercríticos.

Los ingredientes activos pueden darse de 1 a 8 veces al día, suficiente para mostrar la actividad deseada. Preferiblemente, los componentes activos se dan aproximadamente de una a cuatro veces al día, más  
20 preferiblemente una o dos veces al día.

El fármaco anticolinérgico inhalado, puede administrarse en una cantidad de entre 5 a 500 µg/día a un ser humano adulto con la preferencia de 15 a 300 µg/día.

Los agonistas de β<sub>2</sub>-adrenoceptor pueden administrarse en diferentes cantidades dependientes de la sustancia usada, por ejemplo, para dosis nominales de formoterol de 1 a 20 µg, para salmeterol 10 a 200 µg.

25 El glucocorticoide puede administrarse en una cantidad de entre 50 y 2000 µg/día a un ser humano adulto con la preferencia de 100 a 1000 mg/día dependiendo de la intensidad de la inflamación de las vías respiratorias.

Los ingredientes activos en todas las formulaciones de aerosol anteriores están preferiblemente en la concentración de 0,01% en peso a 5% en peso de la formulación total.

30 Para el tratamiento de enfermedades Autoinmunes, los fármacos pueden administrarse preferiblemente o bien por ruta oral o de forma rectal como enema.

El fármaco anticolinérgico, R,R-glicopirrolato, puede administrarse en una cantidad entre 1 a 199 mg/día para pacientes adultos con la preferencia de 5 a 50 mg/día.

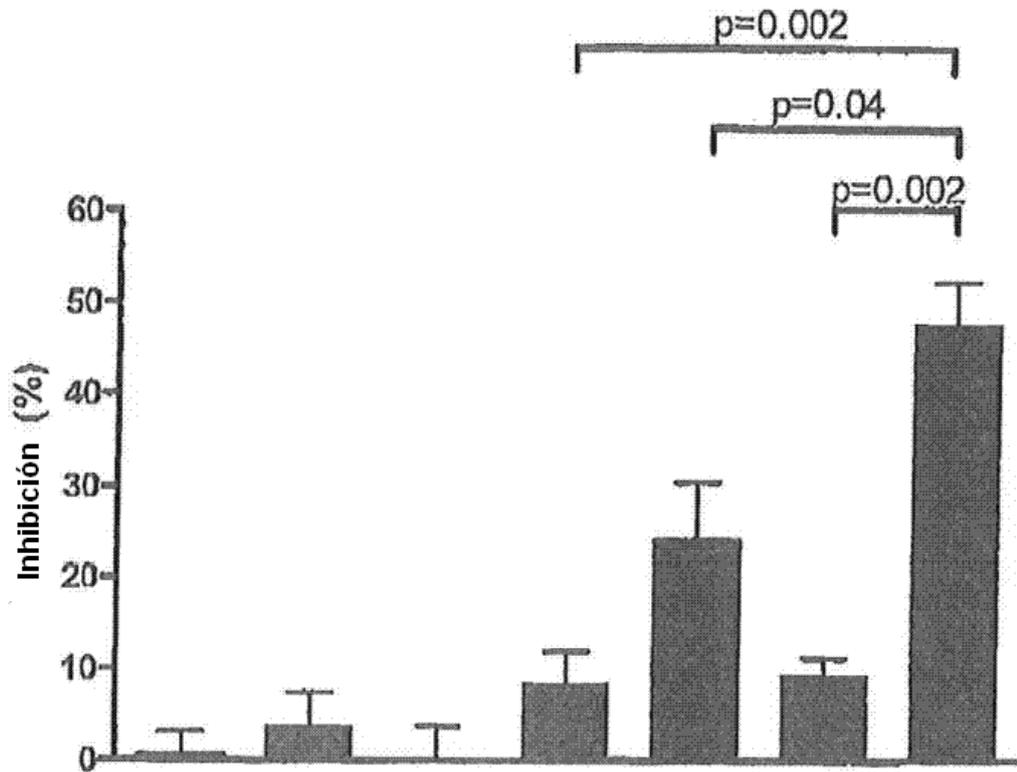
La dosis recomendada de budesonida es 6-9 mg diarios.

35 Se contempla que todos los agentes activos se administrarían a la misma vez, o muy cerca en el tiempo. De forma alternativa, un fármaco podría tomarse en la mañana y los demás más tarde en el día. O en otro escenario, un fármaco podría tomarse dos veces al día y los demás una vez al día, o bien al mismo tiempo mientras se da una de las dosis dos veces al día, o de forma separada. Preferiblemente, todos los fármacos se tomarían juntos a la vez.

**REIVINDICACIONES**

1. La combinación de R,R-glicopirrolato, formoterol y un glucocorticoide seleccionado de budesonida y mometasona o sus sales fisiológicamente aceptables para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 5 2. La combinación para el uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad respiratoria seleccionada de asma o COPD, reumatismo o una enfermedad autoinmune seleccionada de artritis reumatoide, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico o soriasis.
- 10 3. El compuesto farmacéutico para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias que contiene R,R-glicopirrolato, formoterol y un glucocorticoide seleccionado de budesonida y mometasona o sus sales fisiológicamente aceptables.
4. El compuesto farmacéutico para el uso según la reivindicación 3, **caracterizado por que** es un aerosol inhalable con o sin propulsor, o un polvo seco inhalable o una suspensión inhalable o una disolución inhalable.
5. El compuesto farmacéutico para el uso según la reivindicación 4, presentada en un inhalador.
- 15 6. El compuesto farmacéutico para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, **caracterizado por que** las sustancias activas se presentan en combinación fija o libre para la administración simultánea, secuencial o separada junto con los excipientes, adjuntos y aditivos habituales, en una forma farmacéutica adecuada para aplicación inhalativa.

Fig. 1



|                      |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Glicopirrolato 10 μM | + |   |   | + |   | + | + |
| Formoterol 1 μM      |   | + |   | + | + |   | + |
| Budesonida 0,1 nM    |   |   | + |   | + | + | + |