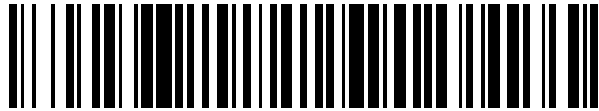


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 011**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2005 E 05706979 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 1713473**

54 Título: **Combinación de anticolinérgicos y glucocorticoides para el tratamiento a largo plazo de asma y EPOC**

30 Prioridad:

06.02.2004 US 541956 P

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

15.07.2013

73 Titular/es:

**MEDA PHARMA GMBH & CO. KG (100.0%)
BENZSTRASSE 1
61352 BAD HOMBURG, DE**

72 Inventor/es:

**GOEDE, JOACHIM;
MAUS, JOACHIM;
CNOTA, PETER, JÜRGEN y
SZELENYI, ISTVAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 413 011 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 y glucocorticoides para el tratamiento a largo plazo de asma y EPOC

La presente invención describe el uso de una combinación de formulaciones medicinales inhaladas tópicamente que comprenden R,R-glicopirrolato y un componente de glucocorticosteroide seleccionado del grupo que comprende budenosida, fluticasona, mometasona o sus sales fisiológicamente aceptables, en el tratamiento sintomático y profiláctico de enfermedades del tracto respiratorio, especialmente con un componente obstructivo o inflamación subyacente, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, comprende la presentación de esta combinación en formulaciones localmente aplicadas (inhaladas) y la aplicación en un dispositivo de inhalación, por ejemplo en el Novolizer®.

Unas de las enfermedades más importantes del tracto respiratorio son enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como EPOC o asma. La prevalencia de la EPOC se incrementa mucho con la edad. El estudio Global Burden of Disease, llevado a cabo por el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud, concluyó que la EPOC en todo el mundo incrementará de 1990 a 2020 su número de orden de mortalidad de orden 6 a orden 3, y su número de orden de años de vida ajustados a la discapacidad perdidos de orden 12 a orden 5 (Gulsvik, Monaldi Arch Chest Dis. Jun. 2001; 56(3): 261-4). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está creciendo en todo el mundo y afecta a casi 16 millones de americanos, y más de 18.000 millones de dólares de EE. UU. se gastan anualmente en medicaciones, visitas médicas y hospitalizaciones. La EPOC se caracteriza por una obstrucción crónica de las vías respiratorias con agravamientos agudos episódicos, que dan como resultado morbilidad y mortalidad incrementadas. Los pacientes hospitalizados con agravamientos tienen una tasa de mortalidad global de 3% a 4%, y hasta 24% de los pacientes que requieren cuidado en la unidad de cuidados intensivos muere (Blanchard, Clin Cornerstone. 2003; 5(1): 28-36). Además, el asma bronquial sigue siendo una causa de mortalidad significativa a todas las edades (Sidebotham y Roche, Histopathology. ag. 2003; 43 (2): 105-17).

El asma bronquial provoca cambios histológicos característicos en la mucosa de las vías respiratorias que implican engrosamiento fibroso de la lámina reticular de la membrana basal epitelial, hipertrofia e hiperplasia de los músculos lisos, vascularidad mucosa incrementada y un infiltrado celular inflamatorio rico en eosinófilos (Sidebotham y Roche, Histopathology. Ag. 2003; 43(2): 105-17). En la EPOC, la inflamación crónica conduce a un estrechamiento (parcialmente) fijo de las vías respiratorias pequeñas y una destrucción de la pared alveolar (enfisema) (Barnes, Annu Rev Med. 2003; 54:113-29. E pub 03 dic. 2001). Así, ambas enfermedades comprenden un tipo de estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas debido a la hipertrofia de los músculos lisos y además un tipo de proceso inflamatorio. Por lo tanto, el tratamiento de las enfermedades consiste por una parte en una medicación de alivio sintomático que dilata las vías respiratorias pequeñas y por otra parte en un tratamiento causal que controla el proceso de inflamación subyacente.

Los agentes anticolinérgicos (y los agonistas de adrenorreceptores β_2) inhalados son el principal sostén en el tratamiento broncodilatador sintomático de la EPOC (GOLD Guideline, 2002) y el asma (GINA Guideline, 2002). Y los glucocorticosteroides inhalados son la medicación preventiva (=controladora) más eficaz (Van Asperen, Med J Aust. 16 sep. 2002; 177 Supl: S64-6). Sin embargo, no es posible un tratamiento causal con agentes anticolinérgicos, ni se espera un alivio sintomático rápido con los glucocorticosteroides.

Los agentes anticolinérgicos están ejemplificados por los alcaloides de belladona atropina y escopolamina, que inhiben la acción muscarínica de la acetilcolina sobre la estructura inervada por nervios colinérgicos posganglionares. Estos agentes inhiben típicamente la broncoconstricción mediante la relajación de los músculos lisos y provocan una broncodilatación considerable. Se sabe que los agentes anticolinérgicos ejercen efectos centrales que incluyen dilatación de las pupilas y estimulación y/o depresión del sistema nervioso central. Se han desarrollado nuevos productos farmacéuticos anticolinérgicos que tienen una capacidad limitada para atravesar 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, tiotropio y los enantiómeros de glicopirrolato.

El tratamiento antimuscarínico del asma y la EPOC tiene una historia relativamente larga que conduce a su uso actual como un fármaco broncodilatador eficaz para enfermedades pulmonares obstructivas. Sin embargo, las presentes formulaciones se limitan a oxitropio, ipratropio y el recientemente aprobado bromuro de tiotropio.

Los anticolinérgicos son agentes de primera elección para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC. En el agravamiento agudo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, han resultado útiles broncodilatadores inhalados tales como bromuro de ipratropio (Hall et al.). El tiotropio es un anticolinérgico inhalado de acción prolongada diseñado para el tratamiento broncodilatador una vez al día de la EPOC. El tiotropio es un antagonista selectivo de los subtipos de receptores muscarínicos M1 y M3 pulmonares, que produce una broncodilatación dependiente de la dosis de acción prolongada (24 horas) y una broncoprotección contra estímulos constrictivos, p. ej. metacolina, después de la inhalación de dosis simples. Las pruebas clínicas con tiotropio en pacientes con EPOC a lo largo de una duración de tratamiento máxima de un año han confirmado un efecto broncodilatador persistente del tiotropio en comparación con placebo e ipratropio, así como mejoras clínicas significativas en la función pulmonar, la hiperinflación, la tolerancia al ejercicio, el control de los síntomas y la calidad de vida. Por otra parte,

pruebas recientes indican que el tratamiento con tiotropio también reduce la frecuencia de agravamientos de EPOC y hospitalizaciones. Pruebas comparativas sugieren además que la potencia broncodilatadora del tiotropio puede ser superior a las de los tratamientos de EPOC disponibles. Además de una incidencia superior de boca seca, el perfil de efectos secundarios era comparable al del bromuro de ipratropio. En conclusión, los datos clínicos actuales sugieren que el tiotropio tiene el potencial de un tratamiento de primera línea para pacientes con EPOC (Beeh et al., *Pneumologie*. Sep. 2003; 57(9): 519-25). Se ha mostrado que el fármaco mejora los parámetros espirométricos, la calidad de vida y el uso de recursos de asistencia sanitaria (Faulkner et al., *Pharmacotherapy*. Oct. 2003; 23(10): 1300-15).

Los fármacos anticolinérgicos se han utilizado desde hace mucho en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma (Joos, *Monaldi Arch Chest Dis*. Oct 2000; 55(5): 411-4). Estudios clínicos con bromuro de tiotropio inhalado confirman que es un broncodilatador potente y de larga duración en la EPOC y el asma (Barnes et al., *Life Sci*. 1995; 56(11-12): 853-9). Las opciones terapéuticas actuales para el asma grave aguda consisten en ipratropio y glucocorticosteroides en combinación con fármacos β 2-selectivos (McFadden, *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct. 2003; 168(7): 740-59). Según la última evidencia, los fines del tratamiento del asma del adulto se pueden resumir como un alivio de la obstrucción del flujo de aire mediante la administración de β -agonistas y anticolinérgicos inhalados, y una reducción de la inflamación de las vías respiratorias y una prevención de futuras recaídas utilizando una administración temprana de corticosteroides (Rodrigo, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Jun. 2003; 3(3): 169-75).

Los glucocorticosteroides inhalados son la terapia más eficaz para controlar los síntomas del asma crónica (Barnes, *J Aerosol Med*. Primavera 1996; 9(1): 131-41). Estudios clínicos controlados aleatorizados confirman la eficacia de la intervención temprana con glucocorticosteroides inhalados en pacientes con asma persistente leve. El uso regular de glucocorticosteroides inhalados puede reducir el número de agravamientos y hospitalizaciones en pacientes de todas las edades y con todas las gravedades de enfermedad (Chapman, *Clin Ther*. 2003; 25 Supl. C:C2-C14). Dentro de los glucocorticosteroides inhalados, la fluticasona está dotada de una potente actividad antiinflamatoria, debido a su alta afinidad para el receptor de glucocorticoides (permitiendo el uso de 50% de la dosis de otros ICS) y de una biodisponibilidad oral insignificante (<1%), que indica un bajo potencial para la exposición sistémica. Debido a su alto índice terapéutico, la fluticasona se puede utilizar en el tratamiento de asma grave u otras enfermedades de las vías respiratorias en dosis carentes de efectos sistémicos no deseados importantes. La bibliografía científica ha demostrado ampliamente su eficacia y seguridad, incluso en altas dosis y en el uso a largo plazo (Solid oro et al., *Minerva Pediatr*. Ag. 2003; 55 (4): 345-55). Cuando se combina con dispositivos de aporte adecuados para un espectro de grupos de pacientes, las propiedades físicas y farmacocinéticas de la budesonida le dan muchas de las características de un glucocorticoide inhalado ideal, incluyendo perfiles de eficacia y tolerabilidad favorables (O'Connell, *Clin Ther*. 2003; 25 Supl. C:C42-60). Mientras que la budesonida tiene una eficacia clínica similar a la de otros ICS disponibles actualmente, tiene un buen perfil de seguridad - y de ahí un margen terapéutico favorable - que está apoyado por datos clínicos a largo plazo (Skoner, *Clin Ther*. 2003; 25 Supl. C:C61-74).

La práctica de utilizar esteroides inhalados (ICS) en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es común pero controvertida (O'Riordan, *J Aerosol Med*. Primavera 2003; 16 (1): 1-8). Los glucocorticosteroides probablemente son escasamente eficaces en pacientes con EPOC sin asma concomitante solapada (Caramori et al., *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16(5): 247-77). La prescripción habitual de estos agentes a pacientes asintomáticos con función pulmonar bien conservada no está indicada. Sin embargo, el uso más selectiva de glucocorticosteroides inhalados en pacientes con enfermedad moderadamente grave (FEV1 < 50% predicho) puede producir un beneficio clínico según se mide por un incremento en FEV1, síntomas reducidos y menos agravamientos (O'Riordan, *J Aerosol Med*. Primavera 2003; 16 (1): 1-8). Los glucocorticosteroides se deben utilizar principalmente para reducir agravamientos y mejorar el estado de salud de estos pacientes (Man et al., *JAMA*. 5 nov. 2003; 290 (17): 2313-6). Pero se tiene que admitir que el tratamiento farmacológico actual de la EPOC es insatisfactorio, ya que no influye significativamente en la gravedad de la enfermedad o su curso natural.

Se conocen de la técnica anterior diversos medicamentos para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias. El documento WO 01/76575 describe una composición de inhalación que comprende glicopirrolato, opcionalmente con la coadministración de esteroides. El documento WO 00/28979 divulga el uso de estearato magnésico en formulaciones de polvo seco que comprenden anticolinérgicos combinados con miméticos β o esteroides. En el documento US 6475467, las formulaciones de aerosol comprenden compuestos activos seleccionados de clases de sustancias como miméticos β y esteroides. El documento DE 10216429 describe medicamentos que combinan un éster de escopina como anticolinérgico con un esteroide. El documento US 2004266869 divulga una combinación de un anticolinérgico y ciclesonida. En el documento WO 2005082413 se utiliza una combinación de glicopirrolato y ciclesonida para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Pero el tratamiento actual del asma y la EPOC no se mejora satisfactoriamente. Así, el problema subyacente a la presente invención era proporcionar intervenciones terapéuticas eficaces y más cómodas.

Se da una solución mediante la combinación de glicopirrolato inhalado con un glucocorticoide inhalado como budesonida, fluticasona.

El glicopirrolato pertenece a los llamados fármacos anticolinérgicos de amonio cuaternario y antagoniza el

neurotransmisor acetilcolina en sus receptores muscarínicos. Este efecto conduce a una relajación considerable de los músculos lisos que da como resultado un efecto broncodilatador prolongado. Debido al rápido comienzo y la larga duración de acción, los agentes anticolinérgicos son la primera elección para el tratamiento sintomático de la EPOC.

- 5 Glucocorticosteroides tópicamente inhalados tales como budesonida y fluticasona suprimen la inflamación en vías respiratorias asmáticas al afectar a la transcripción de varios genes sensibles a esteroides y se han convertido en una terapia de primera línea para el control del asma a largo plazo.

Sorprendentemente, la combinación de un tratamiento sintomático y uno causal es superior a los monocompuestos dando como resultados efectos superiores a los aditivos y/o efectos secundarios disminuidos, respectivamente. Por lo tanto, la combinación puede ser útil en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias de diferentes orígenes como la EPOC o el asma.

10 Sorprendentemente, se ha revelado que el uso de R,R-glicopirrolato o sus sales fisiológicamente aceptables inhalados tópicamente administrados en combinación con glucocorticosteroides inhalados tópicamente es eficaz y segura en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) lo que permite dosis inferiores o lo que disminuye los efectos secundarios. Por consiguiente, la combinación de tales fármacos conduce a una mejor eficacia que sorprendentemente es superaditiva y una tolerabilidad mejorada con menos efectos secundarios que los esperados.

Parte experimental

20 La influencia del R,R-glicopirrolato en combinación con glucocorticoides sobre la liberación de TNF α se investigó utilizando células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC). El estudio fue aprobado por el comité ético institucional de los presentes inventores según las declaraciones internacionales de Helsinki y Tokio.

25 Las PBMC se aislaron de muestras de sangre heparinizada procedentes de donantes sanos mediante centrifugación con gradiente de densidad. Un volumen igual de tampón de Hanks (Life Technologies, Heidelberg, Alemania) se añade a muestras de sangre entera heparinizada. Se superponen en forma de capa 15 ml de Histopaque-1077 (Sigma, Deisenhofen, Alemania) con un máximo de 40 ml de mezcla de sangre/Hanks y se centrifugan durante 30 min. a temperatura ambiente (2.000 rpm). Una banda visible que contiene PBMC se transfiere a un tubo reciente y se lava dos veces con tampón de Hanks. Finalmente, las células se siembran en Medio RPMI 1640 (Life Technologies, Heidelberg, Alemania) con Glutamax I (Gibco BRL, Eggenstein) y FCS al 10% (Boehringer Mannheim, Penzberg, Alemania). Después de aisladas, las PBMC se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con suero de ternero fetal (FCS) al 10% a 37°C/CO $_2$ al 5% durante la noche. Los monocitos se aislaron de otras células mediante el método de adherencia, las células no adherentes se retiraron cambiando el medio.

30 Las células se resuspenden en 10⁶ células/ml y se incuban en volúmenes de 500 μ l en placas de cultivo tisular de 24 pocillos (Falcon Becton Dickinson Labware) a 37°C, CO $_2$ al 5%. Después de la preincubación con las sustancias de prueba (0,5 μ l/500 μ l de medio) durante 30 min., las células se estimularon con lipopolisacárido (LPS) (1 μ g/ml). En los momentos indicados las células se sedimentaron mediante centrifugación, los sobrenadantes se recogieron y se mantuvieron congelados a -80°C hasta la determinación de proteínas; las células se sometieron a lisis mediante tampón de lisis RLT (Qiagen, Hilden, Alemania) y se congelaron a -80°C hasta el análisis.

35 Se realizaron medidas de citocinas en los sobrenadantes de cultivo mediante ELISA tipo sándwich utilizando pares de anticuerpos compatibles (Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Las placas de ELISA (Maxisorb, Nunc) se revisten durante la noche con anticuerpo monoclonal (mAb) anticitocina en tampón de carbonato 0,1 M, pH 9,5. Después de lavarse, las placas se bloquean con diluyente de ensayo (Pharmingen, Heidelberg, Alemania) durante 1 h y se lavan de nuevo. Muestras de sobrenadante y patrones apropiadamente diluidos se distribuyen en duplicados y las placas se incuban durante 2 h a temperatura ambiente. Las placas se lavan, se incuban durante 1 h con detector de trabajo (anticuerpo anticitocina biotinilado y conjugado de avidina-peroxidasa de rábano picante). Después del lavado, se añade el sustrato (TMB y peróxido de hidrógeno). La reacción se detiene mediante la adición de H $_3$ PO $_4$ 1 M. Las placas se leen a 450 nm (referencia 570 nm) en un lector de microplacas (Dynatech). Los resultados se expresan como un porcentaje del nivel de control de producción de citocinas por células estimuladas en ausencia del compuesto.

40 Durante la estimulación con LPS, la liberación de TNF α basal de los monocitos se incrementaba desde 328 pg/ml hasta 7.258 pg/ml. El R,R-glicopirrolato solo no influenciaba en la liberación de TNF α inducida por LPS hasta 10 μ mol/l. El glucocorticoide budesonida inhibía la liberación de TNF α de un modo dependiente de la concentración. El valor de IC $_{50}$ de la budesonida ascendía a 0,55 \pm 0,13 nmol/l. La adición simultánea de 10 μ mol/l de R,R-glicopirrolato reducía sorprendentemente y muy significativamente la IC $_{50}$ hasta 0,13 \pm 0,03 nM (p=0,0251).

45 Los datos muestran que el R,R-glicopirrolato mejora significativamente la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides con eficacia incrementada que sorprendentemente es superaditiva y una mejor tolerabilidad con presencia reducida de efectos secundarios que la administración de los monocompuestos.

La terapia de combinación divulgada mediante esta invención comprende administrar un glucocorticoesteroide junto

con un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada para prevenir el comienzo de un episodio de enfermedad pulmonar o para tratar una afección existente y para reducir la obstrucción y la inflamación de las vías respiratorias.

5 Los compuestos se pueden administrar juntos en una sola forma de dosificación. O se pueden administrar en formas de dosificación diferentes. Estos fármacos se administran habitualmente como un aerosol (con o sin propelente), o como un polvo inhalado, por ejemplo con el Novolizer®. Esta invención contempla coadministrar ambos fármacos en una forma de aporte tal como un inhalador; esto es poner ambos fármacos en el mismo inhalador. Las formulaciones están dentro de la experiencia de la técnica y pueden contener todos los excipientes, adyuvantes y aditivos habituales.

10 Los ingredientes activos se pueden administrar de 1 a 8 veces al día, suficiente para exhibir la actividad deseada. Preferiblemente, los componentes activos se administran aproximadamente una vez o cuatro veces al día, más preferiblemente una vez o dos veces al día. Los compuestos de la combinación se pueden administrar al mismo tiempo. O se pueden administrar bien próximos en el tiempo o bien remotamente, de modo que un fármaco se administre por la mañana y el segundo fármaco se administre por la noche. O en otro contexto, un fármaco se podría
15 tomar dos veces al día y el otro una vez al día, bien al mismo tiempo que se produzca una de las dosificaciones de dos veces al día o bien separadamente. Preferiblemente, ambos fármacos se deben tomar juntos al mismo tiempo.

El fármaco anticolinérgico inhalado, R,R-glicopirrolato o sus sales, solvatos e hidratos, se puede administrar en una cantidad de entre 5 y 500 µg/día a un ser humano adulto, con la preferencia de 15 a 300 µg/día dependiendo de la magnitud de los síntomas. Se prefiere especialmente un intervalo de dosificación entre 5 y 100 µg/día.

20 Los glucocorticosteroides (budesonida o fluticasona o mometasona) se pueden administrar inhalados de acuerdo con la ficha técnica aprobada en una cantidad de 100 a 1.600 µg/día, preferiblemente entre 200 y 400 µg/día.

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 avance de una enfermedad pulmonar o para detener el deterioro de una función tal como la función pulmonar.

25 Los siguientes ejemplos describen la invención sin limitarla.

Ejemplo 1: Inhalación de polvo con 250 µg de fluticasona y 20 µg de glicopirrolato por dosis única

30 Una cantidad de 250 g de fluticasona micronizada se mezcla con 1000 g de monohidrato de α-lactosa, la mezcla se coloca sobre un tamiz de un tamaño de malla de 0,5 mm y finalmente se mezcla de nuevo. Se mezclan 20 g de glicopirrolato micronizado con 100 g de monohidrato de α-lactosa, la mezcla se coloca sobre un tamiz de un tamaño de malla de 0,8 mm y finalmente se mezcla de nuevo. Las dos mezclas recibidas se combinan y se cargan con monohidrato de α-lactosa hasta 15.000 g. Posteriormente, se mezcla de nuevo y la mezcla en polvo se carga en inhaladores de polvo que liberan 15 mg de polvo por dosis única. Por dosis única, se liberan 250 µg de fluticasona y 20 µg de glicopirrolato desde un inhalador de polvo y se suministran a las vías respiratorias del paciente.

Ejemplo 2: Aerosol de dosificación con 100 µg de fluticasona y 10 µg de glicopirrolato por dosis única

35 Una cantidad de 1.000 g de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (= HFA 227) se enfría hasta una temperatura de -55°C y, mientras se agita, se mezcla con una solución de 11,7 g de trioleato de polioxietileno-25-glicerilo (nombre comercial: Tagat TO) en 11,7 g de etanol absoluto. Posteriormente, se añaden 1.500 mg de fluticasona micronizada y 150 mg de glicopirrolato micronizado, y la suspensión producida se homogeneiza intensivamente. Mientras se enfría y agita adicionalmente, la suspensión se carga con propelente 227 refrigerado hasta 1.170 g y después de la
40 mezcladura se carga de nuevo en botes metálicos que se cierran con válvulas dosificadoras que liberan 50 µl de la suspensión por pulsación. Así, se liberan 100 µg de fluticasona y 10 µg de glicopirrolato por pulsación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de R,R-glicopirrolato o sus sales fisiológicamente aceptables con un glucocorticoide seleccionado del grupo que comprende budesonida, fluticasona, mometasona, o sus sales fisiológicamente aceptables, para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en mamíferos.
2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el glucocorticoide es budesonida o una de sus sales fisiológicamente aceptables.
3. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el glucocorticoide es fluticasona o una de sus sales fisiológicamente aceptables.
- 10 4. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el glucocorticoide es mometasona o una de sus sales fisiológicamente aceptables.
5. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque los mamíferos son gatos, perros o caballos.
- 15 6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la dosificación diaria para el R,R-glicopirrolato está entre 5 y 500 µg/día en un ser humano adulto, con la preferencia de 15 a 300 µg/día, y porque la dosificación diaria de glucocorticoide está entre 100 y 1.600 µg/día, preferiblemente entre 200 y 400 µg/día.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la dosificación diaria para el R,R-glicopirrolato está entre 5 y 100 µg/día en un ser humano adulto y porque la dosificación diaria de glucocorticoide está entre 100 y 1.600 µg/día, preferiblemente entre 200 y 400 µg/día.
- 20 8. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque las dos sustancias activas están disponibles en una dispersión de tamaño de las partículas apropiado cuando se inhalan.
9. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque es un aerosol inhalable con o sin propelente.
10. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque es un polvo seco inhalable.
11. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque es una suspensión o solución inhalable.
- 25 12. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque los ingredientes activos se presentan en combinación fija o libre para la administración simultánea, secuencial o separada junto con los excipientes, adyuvantes y aditivos habituales en una forma farmacéutica adecuada para la aplicación por inhalación.
13. Uso según las reivindicaciones 8-12, caracterizado porque los ingredientes activos se presentan en un inhalador.