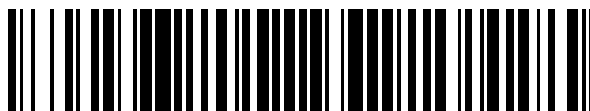


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 518**

51 Int. Cl.:

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2005 E 11187038 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2422786**

54 Título: **Nuevas combinaciones farmacológicas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias**

30 Prioridad:

07.02.2005 EP 05002496

22.04.2004 DE 102004019540

03.11.2004 DE 102004052987

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

26.11.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**BOUYSSOU, THIERRY;
KONETZKI, INGO;
PESTEL, SABINE;
SCHNAPP, ANDREAS;
HOENKE, CHRISTOPH;
LUSTENBERGER, PHILIPP;
RUDOLF, KLAUS;
PIEPER, MICHAEL P. y
PAIRET, MICHEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

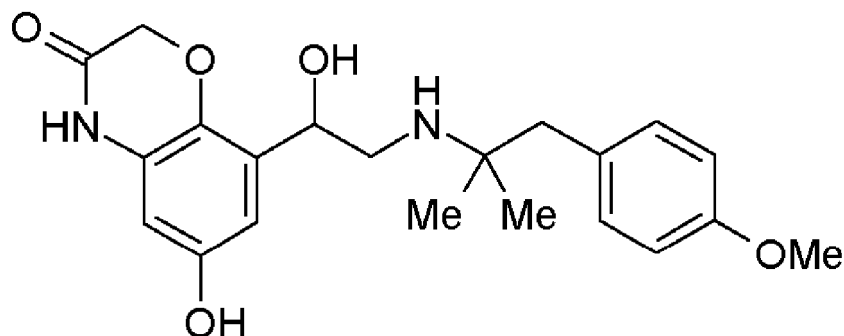
ES 2 523 518 T3

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

Nuevas combinaciones farmacológicas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

La presente invención se refiere a nuevas combinaciones farmacológicas que, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula 1



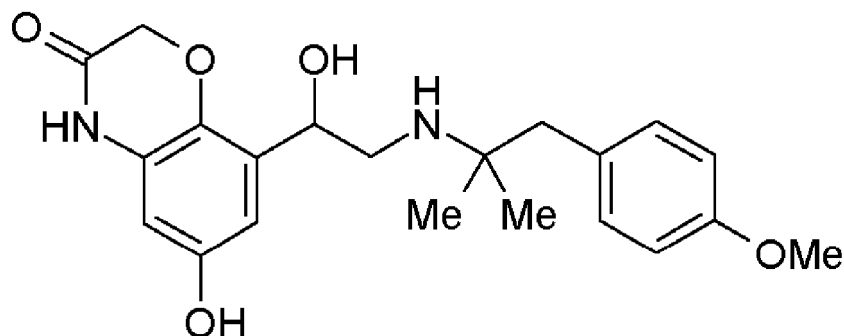
5

contienen al menos otro principio activo 2, a procedimientos para su preparación, así como a su uso como medicamentos.

El documento WO 2001/83462 da a conocer otros compuestos a base de esta clase de sustancias. El compuesto de la fórmula 1 se describió en el documento WO 2004/045618.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones farmacológicas que, junto a un compuesto 1 (6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)



15 eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, de las sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como, eventualmente, en forma de los solvatos y/o hidratos;

como otro principio activo 2 contienen una sal de tiotropio 2a o ciclesonida 2b.

20 En las combinaciones farmacológicas según la invención, el compuesto de la fórmula 1 puede estar contenido en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos. En este caso, se prefieren especialmente aquellas combinaciones farmacológicas, en las que el compuesto de la fórmula 1 está contenido en forma de los compuestos enantioméricamente puros, preferentemente en forma de los enantiómeros R. En el estado de la técnica se conocen procedimientos para la separación de racematos en los correspondientes enantiómeros y se pueden aplicar para obtener los enantiómeros R o S enantioméricamente puros de los compuestos de la fórmula 1 de una forma análoga.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones farmacológicas que contienen el compuesto de la fórmula 1 precedentemente mencionado en forma de las sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los solvatos y/o hidratos.

30 Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos del compuesto 1 se entienden en este caso, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De las sales por adición

de ácidos precedentemente mencionadas se prefieren en especial según la invención las sales del ácido clorhídrico, del ácido metansulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

5 Combinaciones farmacológicas preferidas contienen, además de uno o varios, preferentemente de un compuesto de la fórmula **1** como otro principio activo, una sal de tiotropio **2a**, eventualmente en combinación con excipientes farmacéuticamente tolerables.

En las sales de tiotropio **2a** previamente mencionadas, los cationes tiotropio representan los componentes farmacológicamente activos. Se hace una referencia explícita a los cationes precedentemente mencionados por medio de los denominaciones **2a'**. Cada referencia a las sales **2a** precedentemente mencionadas incluye naturalmente una referencia a los correspondientes cationes tiotropio (**2a'**).

10 Por las sales de tiotropio **2a** se entienden según la invención aquellos compuestos que, además de los cationes tiotropio, contienen como contraión (anión) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluenosulfonato como contraiones. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos. En el caso de las sales de tiotropio son particularmente
15 importantes los metansulfonatos y los bromuros. De especial importancia es el bromuro de tiotropio.

Las sales arriba mencionadas pueden existir en las combinaciones farmacológicas según la invención eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos, con preferencia en forma de sus hidratos. En el sentido del bromuro de tiotropio, las combinaciones farmacológicas lo contienen preferentemente en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, conocido del documento WO 02/30928. Si se utiliza el bromuro de tiotropio en las combinaciones farmacológicas según la invención de forma anhidra, así se emplea preferentemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro que se conoce del documento WO 03/000265.

Eventualmente, los anticolinérgicos previamente mencionados presentan centros quirales de carbono. En este caso, las combinaciones farmacológicas según la invención pueden contener los anticolinérgicos en forma de sus enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o racematos, utilizándose preferentemente anticolinérgicos de preferencia enantioméricamente puros.

De acuerdo con la invención, otras combinaciones farmacológicas preferidas contienen, además de un compuesto de la fórmula **1**, como otro principio activo ciclosonida **2b**, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

30 Toda referencia a ciclosonida **2b** incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados pueden ser: sales alcalinas tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

De acuerdo con la invención, tienen destacada importancia todas aquellas combinaciones farmacológicas divulgadas en el marco de la presente invención que contienen el compuesto de la fórmula **1** en forma de sus enantiómeros R.

En el marco de la presente invención, por combinación farmacológica de los componentes **1** y **2** se entiende la aplicación conjunta de ambos principios activos en una única forma de administración o formulación o las aplicaciones separadas de ambos principios activos en formas de administración separadas. Cuando se aplican los principios activos **1** y **2** en formas de administración separadas, esta aplicación separada puede realizarse simultáneamente o escalonada en el tiempo, es decir, de forma sucesiva.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las combinaciones farmacológicas precedentemente mencionadas que, además de cantidades terapéuticamente eficaces de **1** y **2**, contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable. Un aspecto de la presente invención se refiere a los medicamentos precedentemente mencionados que, además de cantidades terapéuticamente eficaces de **1** y **2**, no contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable.

45 La presente invención se refiere, además, al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de los principios activos **1** para la preparación de un medicamento que contiene uno o varios, con preferencia un principio activo **2** para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, para la inhibición de las contracciones prematuras en obstetricia (tocólisis), para la reconstitución del ritmo sinusoidal en el corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para la subsanación de alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para la terapia del choque circulatorio (agrandamiento de los vasos y aumento del volumen / tiempo cardíaco), así como para el tratamiento de prurito e inflamaciones de la piel.

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de los principios activos **1** para la preparación de un medicamento que, además, contiene uno o varios, con preferencia un principio activo **2** para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que están seleccionadas del grupo compuesto por enfermedades pulmonares obstructivas de génesis diversa, enfisemas pulmonares de génesis diversa, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis

de génesis diversa, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto) y todas las formas del edema pulmonar.

5 Se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que están seleccionadas del grupo compuesto por asma bronquial, asma pediátrico, asma severo, ataque de asma agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), teniendo especial preferencia según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial y EPOC.

10 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC o el déficit del inhibidor de α 1-proteinasa.

15 También se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas que están seleccionadas del grupo compuesto por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debido a tumores de pulmón, tales como, por ejemplo, linfoangiomas carcinomatosos, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

20 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales que están seleccionadas del grupo compuesto por neumonías de origen infeccioso tales como, por ejemplo, debidas a una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros patógenos, neumonitis debida a génesis diversa tal como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por rayos o fibrosis, colagenosis tal como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis tal como, por ejemplo, Morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o bien mucoviscidosis.

25 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como, por ejemplo, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

30 También se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto).

35 Además, se prefiere el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

40 Con especial preferencia, se refiere al uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC. También es de especial importancia el uso precedentemente mencionado de las combinaciones farmacológicas según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento una vez por día de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, con preferencia especial para el tratamiento una vez por día de asma o EPOC.

La presente invención se refiere también al uso de cantidades terapéuticamente eficaces de un principio activo de la fórmula 1 en combinación con cantidades terapéuticamente eficaces de un principio activo 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades precedentemente mencionadas.

45 La presente invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de una de las enfermedades precedentemente mencionadas que está caracterizado porque se aplican cantidades terapéuticamente eficaces de un principio activo de la fórmula 1 en combinación con cantidades terapéuticamente eficaces de un principio activo 2.

50 En el marco de las combinaciones farmacológicas según la invención, se pueden aplicar en una única administración por ejemplo 0,1 - 1000 μ g de un compuesto de la fórmula 1. Con preferencia, se aplican en una única administración 1 - 500 μ g, con preferencia especial 3 - 100 μ g de los compuestos de la fórmula 1, prefiriéndose de acuerdo con la invención un intervalo posológico de 5 - 75 μ g, con preferencia de 7 - 50 μ g. Con preferencia especial, los medicamentos según la invención se aplican en una cantidad tal que en una única vez se administran 9 - 40 μ g, con preferencia especial 11 - 30 μ g, también con preferencia 12 - 25 μ g de los compuestos de la fórmula 1. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 5
55 μ g, 7,5 μ g, 10 μ g, 12,5 μ g, 15 μ g, 17,5 μ g, 20 μ g, 22,5 μ g, 25 μ g, 27,5 μ g, 30 μ g, 32,5 μ g, 35 μ g, 37,5 μ g, 40 μ g,

42,5 µg, 45 µg, 47,5 µg, 50 µg, 52,5 µg, 55 µg, 57,5 µg, 60 µg, 62,5 µg, 65 µg, 67,5 µg, 70 µg, 72,5 µg o 75 µg de un compuesto de la fórmula **1**.

Las dosis precedentemente mencionadas se refieren a los compuestos de la fórmula **1** en forma de su base libre. Cuando los compuestos de la fórmula **1** se aplican en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, a partir de los intervalos posológicos precedentemente mencionados los especialistas pueden calcular con facilidad los correspondientes intervalos posológicos para las sales por adición de ácidos, teniendo en cuenta el peso molecular de los ácidos utilizados. Con preferencia especial, los compuestos de la fórmula **1** se aplican en los intervalos posológicos antes mencionados en forma de compuestos enantioméricamente puros, con preferencia especial en forma de sus enantiómeros R.

- 5
- 10 Cuando los compuestos de la fórmula **1** se aplican en combinación con sales de tiotropio, la cantidad del anticolinérgico utilizado varía considerablemente en función de la elección del principio activo.

Sin limitar el alcance de la invención, en el caso del tiotropio **2a'** se pueden aplicar tales cantidades de anticolinérgico de modo que en una única administración estén contenidos 0,1 - 80 µg, con preferencia 0,5 - 60 µg, con preferencia especial aproximadamente 1 - 50 µg de **2a'**. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 2,5 µg, 5 µg, 10 µg, 18 µg, 20 µg, 36 µg o 40 µg de **2a'**. La cantidad correspondiente en cada caso de la sal que se va a utilizar **2a** o eventualmente de los hidratos o solvatos que se van a utilizar puede ser calculada con facilidad por el especialista de acuerdo con la elección del anión. Cuando como sal de tiotropio **2a** preferida según la invención se utiliza, por ejemplo, bromuro de tiotropio, las cantidades de principio activo de **2a'**, aplicadas en una única administración mencionada precedentemente a modo de ejemplo, corresponden a las siguientes cantidades de **2a** aplicadas en una única administración: 3 µg, 6 µg, 12 µg, 21,7 µg, 24,1 µg, 43,3 µg y 48,1 µg de **2a**. En el caso del tiotropio **2a'**, la aplicación de las dosis precedentemente mencionadas se realiza, con preferencia, una o dos veces por día, prefiriéndose en especial según la invención una única aplicación diaria.

- 15
- 20

Quando los compuestos de la fórmula **1** se aplican en combinación con ciclesonida **2b**, se aplican con preferencia aproximadamente 1 - 10000 µg de **2b** en una única administración. Con preferencia, se aplican tales cantidades de **2b** que, en una única administración, estén contenidos 5 - 5000 µg, con preferencia 5 - 2500 µg, con preferencia especial 10-1000 µg de **2b**. A modo de ejemplo y sin limitar el objeto de la presente invención, en una única administración se pueden aplicar 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg, 200 µg, 205 µg, 210 µg, 215 µg, 220 µg, 225 µg, 230 µg, 235 µg, 240 µg, 245 µg, 250 µg, 255 µg, 260 µg, 265 µg, 270 µg, 275 µg, 280 µg, 285 µg, 290 µg, 295 µg, 300 µg, 305 µg, 310 µg, 315 µg, 320 µg, 325 µg, 330 µg, 335 µg, 340 µg, 345 µg, 350 µg, 355 µg, 360 µg, 365 µg, 370 µg, 375 µg, 380 µg, 385 µg, 390 µg, 395 µg, 400 µg, 405 µg, 410 µg, 415 µg, 420 µg, 425 µg, 430 µg, 435 µg, 440 µg, 445 µg, 450 µg, 455 µg, 460 µg, 465 µg, 470 µg, 475 µg, 480 µg, 485 µg, 490 µg, 495 µg, 500 µg, 505 µg, 510 µg, 515 µg, 520 µg, 525 µg, 530 µg, 535 µg, 540 µg, 545 µg, 550 µg, 555 µg, 560 µg, 565 µg, 570 µg, 575 µg, 580 µg, 585 µg, 590 µg, 595 µg, 600 µg, 605 µg, 610 µg, 615 µg, 620 µg, 625 µg, 630 µg, 635 µg, 640 µg, 645 µg, 650 µg, 655 µg, 660 µg, 665 µg, 670 µg, 675 µg, 680 µg, 685 µg, 690 µg, 695 µg, 700 µg, 705 µg, 710 µg, 715 µg, 720 µg, 725 µg, 730 µg, 735 µg, 740 µg, 745 µg, 750 µg, 755 µg, 760 µg, 765 µg, 770 µg, 775 µg, 780 µg, 785 µg, 790 µg, 795 µg, 800 µg, 805 µg, 810 µg, 815 µg, 820 µg, 825 µg, 830 µg, 835 µg, 840 µg, 845 µg, 850 µg, 855 µg, 860 µg, 865 µg, 870 µg, 875 µg, 880 µg, 885 µg, 890 µg, 895 µg, 900 µg, 905 µg, 910 µg, 915 µg, 920 µg, 925 µg, 930 µg, 935 µg, 940 µg, 945 µg, 950 µg, 955 µg, 960 µg, 965 µg, 970 µg, 975 µg, 980 µg, 985 µg, 990 µg, 995 µg o 1000 µg de **2b**. En el caso de sales o derivados de **2b** que se deben utilizar eventualmente, la cantidad correspondiente de la sal/del derivado que se debe usar puede ser calculada con facilidad por el especialista según la elección de la sal/del derivado a partir de los valores anteriores.

- 25
- 30
- 35
- 40
- 45 Los dos componentes activos **1** y **2** pueden ser aplicados - juntos o separados temporalmente - de una manera en sí conocida, por inhalación, por vía oral, parenteral o por otra vía en las más diversas formulaciones usuales tales como, por ejemplo, comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y disoluciones, utilizando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados.

Formas adecuadas para aplicar el compuesto de las fórmulas **1** y **2** son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, óvulos, disoluciones, polvos, etc. La proporción del o de los compuestos farmacéuticamente eficaces deberá oscilar en cada caso en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, con preferencia de 0,1 a 50% en peso de la composición total. Se pueden obtener los correspondientes comprimidos, por ejemplo, por mezclacladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr el efecto retardado, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden estar compuestos por varias capas.

- 50
- 55

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar

- 60

5 incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De la misma manera, también la cubierta de la gragea puede estar compuesta por varias capas para lograr un efecto retardado, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados arriba para los comprimidos. Los jugos de los principios activos según la invención o bien las combinaciones de principios activos pueden contener, adicionalmente, un endulzante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un mejorador del sabor, por ejemplo aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener auxiliares de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

10 Las disoluciones se emplean de manera usual, por ejemplo, con adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético, eventualmente empleando emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo utilizar eventualmente, por ejemplo al emplear agua como diluyente, disolventes orgánicos como solubilizantes o auxiliares de disolución, y se envasan en frascos para inyección o ampollas o frascos para infusión.

15 Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos, o bien combinaciones de principios activos, pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolos en cápsulas de gelatina.

Los óvulos apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

20 Como coadyuvantes se pueden mencionar, a modo de ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceite de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete o sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerina), excipientes tales como, por ejemplo, harinas minerales naturales (por ejemplo, caolines, alúminas, talco, greda), harinas minerales sintéticas (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejías de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

25 En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con distintos agregados tales como almidón, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar también lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar los comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas, los principios activos también se pueden mezclar con diferentes mejoradores del sabor o colorantes, además de los coadyuvantes precedentemente mencionados.

30 Con preferencia, también en la aplicación separada de los dos componentes **1** y **2** se aplica al menos el componente **1** por inhalación. Si el componente **1** se aplica por inhalación, el componente **2** se puede aplicar con una administración separada de ambos principios activos, por ejemplo, por vía oral o incluso parenteral sobre la base de formulaciones usuales en el estado de la técnica tales como comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, polvos y disoluciones, utilizando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados.

35 Con preferencia, las combinaciones farmacológicas según la invención se pueden aplicar, sin embargo, por inhalación por medio de una única forma de administración que contiene ambos principios activos **1** y **2** o por medio de formas de administración separadas que contienen sólo uno de los principios activos **1** y **2**, apropiadas para la aplicación por inhalación.

40 Como formas de aplicación inhalables se consideran polvos para inhalación, aerosoles dosificables con contenido de gas propelente o disoluciones para inhalación sin gas propelente. Los polvos para inhalación según la invención que contienen la combinación de principios activos de **1** y **2** pueden estar compuestos exclusivamente por los principios activos mencionados o por una mezcla de los principios activos mencionados con coadyuvantes fisiológicamente tolerables. En el marco de la presente invención, en la expresión disoluciones para inhalación sin gas propelente están comprendidos también concentrados o disoluciones para inhalación estériles, listas para usar. Las formas de administración conformes a la invención pueden contener la combinación de principios activos **1** y **2** juntos en una o en dos formas de administración separadas. Estas formas de administración aplicables en el marco de la presente invención se describen en la siguiente sección de la descripción de forma detallada.

A) Polvos para inhalación que contienen las combinaciones de principios activos según la invención:

Los polvos para inhalación según la invención pueden contener **1** y **2** ya sea solos o en mezcla con coadyuvantes apropiados fisiológicamente inocuos.

55 Si los principios activos **1** y **2** están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para obtener estos polvos para inhalación según la invención se pueden emplear los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita),

sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Con preferencia se emplean monosacáridos o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa, trehalosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos.

5 Los coadyuvantes presentan, en el marco de los polvos para inhalación según la invención, un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , con preferencia entre 10 y 150 μm , con preferencia especial entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer conveniente mezclar con los coadyuvantes arriba mencionados fracciones más finas de coadyuvantes con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm . Los últimos coadyuvantes más finos mencionados también se seleccionan del grupo arriba citado de coadyuvantes aplicables. Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación según la invención se añade el principio activo micronizado **1** y **2**, preferentemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 μm , con preferencia especial de 1 a 6 μm , al coadyuvante o a la mezcla de principios activos. Procedimientos para la preparación de los polvos para inhalación según la invención por trituración y micronización, así como por posterior mezcladura de los componentes son conocidos del estado de la técnica. Los polvos para inhalación según la invención pueden ser preparados y aplicados ya sea en forma de una única mezcla de polvos que contiene tanto **1** como también **2**, o en forma de polvos para inhalación separados que contienen únicamente **1** y **2**.

Los polvos para inhalación según la invención se pueden aplicar por medio de inhaladores conocidos del estado de la técnica.

20 Los polvos para inhalación según la invención, que contienen además de **1** y **2** un coadyuvante fisiológicamente inocuo, se pueden aplicar, por ejemplo, por medio de inhaladores que dosifican una única dosis desde un depósito de reserva a través de una cámara graduada, tal como se describe en el documento US 4570630A, o a través de otros dispositivos, tal como se describen en el documento DE 36 25 685 A. Los polvos para inhalación según la invención que contienen **1** y **2** eventualmente en combinación con un coadyuvante fisiológicamente tolerable, pueden ser aplicados, por ejemplo, por medio del inhalador conocido bajo el nombre de Turbuhaler® o bien con inhaladores tal como se divulgan, por ejemplo, en el documento EP 237507 A. Con preferencia, los polvos para inhalación según la invención que, además de **1** y **2**, contienen coadyuvantes fisiológicamente inocuos, se envasan en cápsulas (las así llamadas inhaletas), que se aplican en inhaladores tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

De la Figura 1 se puede extraer un inhalador especialmente preferido para utilizar la combinación farmacológica según la invención en inhaletas.

30 Este inhalador (Handihaler®) para la inhalación de medicamentos pulverulentos desde cápsulas se caracteriza por una carcasa 1, que contiene dos ventanas 2, una tapa 3 en la que se hallan aberturas para la entrada de aire y que está provista de un tamiz 5 sujeto sobre una carcasa para tamiz 4, una cámara de inhalación 6 unida con la tapa 3, en la que está previsto un gatillo 9 provisto con dos púas biseladas 7, que se pueden mover contra un resorte 8, así como una boquilla 12 unida a través de un eje 10 que se puede rebatir con la carcasa 1, la tapa 3 y una cubierta 11, así como perforaciones para el paso del aire 13 para regular la resistencia al flujo.

Si los polvos para inhalación según la invención se deben envasar en cápsulas en el sentido de la aplicación preferida precedentemente mencionada, se ofrecen cantidades de llenado de 1 a 30 mg por cápsula. Éstas contienen según la invención las dosis juntas o en cada caso las dosis ya mencionadas previamente para **1** y **2** en una única administración.

40 **B) Aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente que contienen las combinaciones de principios activos según la invención:**

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención pueden contener **1** y **2** en el gas propelente en forma disuelta o dispersa. En este caso, **1** y **2** pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración conjunta, en donde **1** y **2** pueden estar contenidos ambos en forma disuelta, ambos en forma dispersa o solamente un componente en forma disuelta y el otro en forma dispersa.

Los gases propelentes aplicables para preparar los aerosoles para inhalación según la invención son conocidos del estado de la técnica. Gases propelentes apropiados son seleccionados del grupo compuesto por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como, con preferencia, derivados clorados y fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes previamente mencionados pueden ser utilizados aquí solos o en mezclas de ellos. Gases propelentes de especial preferencia son derivados de alcano halogenados seleccionados de TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y sus mezclas, prefiriéndose los gases propelentes TG134a, TG227 y sus mezclas.

55 Además, los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención pueden contener otros componentes tales como co-disolventes, estabilizantes, agentes tensioactivos, antioxidantes, lubricantes, así como agentes para regular el valor del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención pueden contener hasta 5% en peso de principio activo **1 y/o 2**. Aerosoles según la invención contienen, por ejemplo, 0,002 a 5% en peso, 0,01 a 3% en peso, 0,015 a 2% en peso, 0,1 a 2% en peso, 0,5 a 2 % en peso o 0,5 a 1% en peso de principio activo **1 y/o 2**.

- 5 Cuando los principios activos **1 y/o 2** están presentes en forma dispersa, las partículas de los principios activos presentan preferentemente un tamaño de partícula medio de hasta 10 µm, con preferencia de 0,1 a 6 µm, con preferencia especial de 1 a 5 µm.

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención precedentemente mencionados pueden ser aplicados por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDIs = metered dose inhalers - inhaladores de dosis graduada). Conforme a ello, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con contenido de gas propelente tal como se describieron con anterioridad con uno o varios inhaladores apropiados para la administración de estos aerosoles. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen los aerosoles con contenido de gas propelente según la invención descritos precedentemente.

15 La presente invención se refiere también a cartuchos que, equipados con una válvula apropiada, se pueden aplicar en un inhalador adecuado y que contienen uno de los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención, precedentemente mencionados. Cartuchos y procedimientos apropiados para envasar estos cartuchos con los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención son conocidos del estado de la técnica.

20 **C) Disoluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente que contienen las combinaciones de principios activos según la invención:**

Las disoluciones para inhalación sin gas propelente según la invención contienen, por ejemplo, disoluciones acuosas o alcohólicas, con preferencia etanólicas, eventualmente etanólicas en mezcla con disolventes acuosos. En el caso de mezclas de disolventes acuosos/etanólicos, la proporción en etanol respecto del agua no está limitada, pero el límite máximo es, con preferencia, de hasta el 70 por ciento en volumen, en especial de hasta el 60 por ciento en volumen en etanol. Los demás porcentajes en volumen son completados por agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen **1 y 2** por separado o juntos se regulan con ácidos apropiados en un valor pH de 2 a 7, con preferencia de 2 a 5. Para regular este valor pH se pueden usar ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden usar los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para regular el valor del pH.

Según la invención, en la presente formulación se puede prescindir de la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos.

Otras formas de realización contienen este o estos compuestos.

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido respecto de edetato sódico está por debajo de 100 mg/100 ml, con preferencia por debajo de 50 mg/100 ml, con preferencia especial por debajo de 20 mg/100 ml. En general, se prefieren aquellas disoluciones para inhalación en las que el contenido en edetato sódico varía entre 0 y 10 mg/100 ml.

A las disoluciones para inhalación sin gas propelente según la invención se pueden añadir co-disolventes y/u otros coadyuvantes.

Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en especial alcohol isopropílico, glicoles - en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, éster de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes

y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, como agentes isotónicos.

5 Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado para regular el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas presentes en el organismo humano.

10 Se pueden emplear conservantes para proteger a la formulación de una contaminación con gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica. Los conservantes mencionados precedentemente están contenidos, con preferencia, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con preferencia especial entre 5 y 20 mg/100 ml.

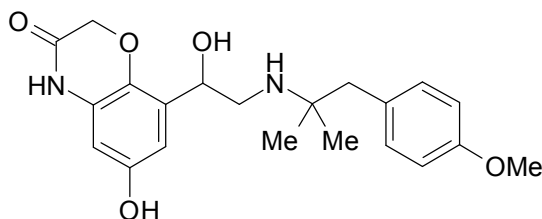
Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y la combinación de principios activos **1** y **2**, sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico. En otra forma de realización preferida, se prescinde de edetato sódico.

15 Para aplicar las disoluciones para inhalación sin gas propelente según la invención se prefieren aquellos inhaladores que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéuticamente necesaria en un lapso de algunos segundos en un aerosol apropiado desde un punto de vista terapéutico-inhalativo. En el marco de la presente invención se prefieren aquellos nebulizadores, en los que se puede nebulizar una cantidad inferior a 100 µL, con preferencia inferior a 50 µL, con preferencia especial entre 10 y 30 µL de disolución de principio activo preferentemente con un disparo en un aerosol con un tamaño de partícula promedio inferior a 20 µm, con preferencia inferior a 10 µm, de modo que la proporción inhalable del aerosol corresponda ya a la cantidad terapéuticamente eficaz.

20 Un dispositivo de este tipo para la administración sin gas propelente de una cantidad dosificada de un medicamento líquido para uso por inhalación se describe detalladamente, por ejemplo, en la solicitud internacional de patente WO 91/14468, como también en el documento WO 97/12687 (allí, en especial las Figuras 6a y 6b). Los nebulizadores allí descritos (dispositivos) también se conocen por el nombre Respimat®.

25 Los representantes precedentemente mencionados de los principios activos **2** son conocidos en el estado de la técnica. Contrariamente, los compuestos de la fórmula **1** no son conocidos aún en el estado de la técnica, pero se describieron en el documento WO 2004/045618. Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar posibles accesos de síntesis a los nuevos compuestos de la fórmula **1**. Sin embargo, sólo se deben entender como formas de proceder ejemplares para la mayor explicación de la invención, sin limitar las mismas al objeto descrito a continuación a modo de ejemplo.

Ejemplo: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

35 A una disolución de 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)-etilamina en 100 mL de etanol se añaden a 70°C 7,5 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glioxalhidrato y se deja agitar durante 15 minutos. Luego se añade en un lapso de 30 minutos a 10 hasta 20°C 1 g de borhidruro de sodio. Se agita durante una hora, se mezcla con 10 mL de acetona y se agita durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 150 mL de acetato de etilo, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en 50 mL de metanol y 100 mL de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Tras añadir 100 mL de éter dietílico, se genera el producto. Los cristales se filtran, se lavan y se recristalizan en 50 mL de etanol.

Rendimiento: 7 g (68%; hidrocloreuro); punto de fusión = 232-234°C.

b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

45 Se hidrogenan 6,8 g del compuesto bencilo obtenido con anterioridad en 125 mL de metanol, añadiendo 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se libera del disolvente. Después de recristalizar el residuo en 50 mL de acetona y un poco de agua, se obtiene un sólido que se filtra y se lava.

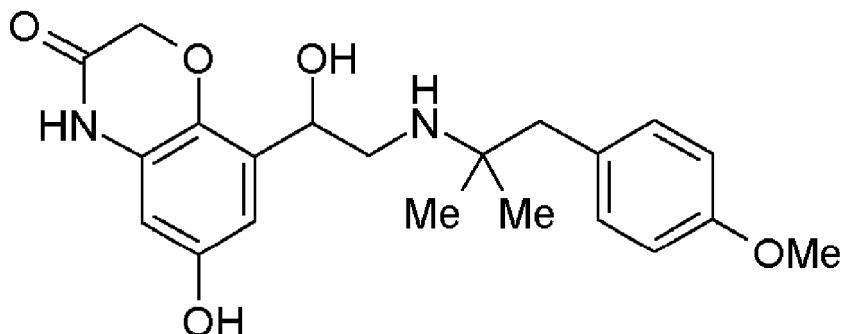
ES 2 523 518 T3

Rendimiento: 5,0 g (89 %; hidrocioruro); punto de fusión = 155-160°C.

5 Los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 1.1 se pueden obtener a partir del racemato, por ejemplo por medio de HPLC quiral (por ejemplo, columna: Chirobiotic T de la empresa Astec, 250 x 22,1 mm, 5 µm). Como fase móvil se puede utilizar metanol con 0,05 % de trietilamina y 0,05% de ácido acético. Los tiempos de retención del enantiómero R o S oscilan según el flujo entre 35 y 65 min, eluyéndose primero el enantiómero R. Conforme a la invención, es de destacada importancia el enantiómero R del Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1.- Combinaciones farmacológicas que, junto a un compuesto **1** (6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)



- 5 eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, de las sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como, eventualmente, en forma de los solvatos y/o hidratos;
- como otro principio activo **2** contienen una sal de tiotropio **2a** y ciclesonida **2b**.
- 10 2.- Combinaciones farmacológicas de acuerdo con la reivindicación 1 que contienen el compuesto **1** en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos.
- 3.- Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2 que contienen el compuesto **1** en forma de sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los solvatos y/ hidratos.
- 15 4.- Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que contienen el compuesto **2a** en forma del bromuro, eventualmente en forma de los solvatos y/o hidratos.
- 5.- Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de **1** y **2**, contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable.
- 6.- Combinaciones farmacológicas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque, además de cantidades terapéuticamente eficaces de **1** y **2**, no contienen un excipiente farmacéuticamente tolerable.
- 20 7.- Combinación farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque existe como forma de administración apropiada para inhalación.
- 8.- Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvos para inhalación, aerosoles dosificadores con contenido de gas propelente y disoluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente.
- 25 9.- Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la forma de administración es un polvo para inhalación que contiene **1** y **2** en mezcla con coadyuvantes apropiados fisiológicamente inocuos seleccionados del grupo compuesto por monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.
- 30 10.- Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la forma de administración es un aerosol para inhalación con contenido de gas propelente que contiene **1** y **2** en forma disuelta o dispersa.
- 35 11.- Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el aerosol para inhalación contiene como gas propelente hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano, o hidrocarburos halogenados tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.
- 12.- Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el gas propelente representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o sus mezclas, con preferencia TG134a, TG227 o una de sus mezclas.
- 40 13.- Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque en el caso de la forma de administración se trata de una disolución o suspensión para inhalación sin gas propelente que, como disolvente, contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.
- 14.- Uso de una combinación farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 para la

- preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, para la inhibición de contracciones prematuras en obstetricia (tocólisis), para la reconstitución del ritmo sinusoidal en el corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para la subsanación de alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmico), para la terapia del choque circulatorio (agrandamiento de los vasos y aumento del volumen / tiempo cardíaco), así como para el tratamiento de prurito e inflamaciones de la piel.
- 5
- 15.- Uso de acuerdo con la reivindicación 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que están seleccionadas del grupo compuesto por enfermedades pulmonares obstructivas de génesis diversa, enfisemas pulmonares de génesis diversa, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de génesis diversa, bronquiectasias, ARDS (síndrome de distrés respiratorio del adulto) y todas las formas del edema pulmonar.
- 10
- 16.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que están seleccionadas del grupo compuesto por asma bronquial, asma pediátrico, asma severo, ataque de asma agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- 15
- 17.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC o un déficit del inhibidor de la α 1-proteinasa.
- 18.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas que están seleccionadas del grupo compuesto por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debidas a tumores de pulmón, tales como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.
- 20
- 19.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales que están seleccionadas del grupo compuesto por neumonías de origen infeccioso tales como, por ejemplo, debidas a una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros patógenos, neumonitis debida a génesis diversa, tal como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por rayos o fibrosis, colagenosis tal como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis tal como, por ejemplo, Morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (IPF).
- 25
- 20.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o bien mucoviscidosis.
- 30
- 21.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como bronquitis debido a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.
- 22.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.
- 35
- 23.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (síndrome de distrés respiratorio del adulto).
- 24.- Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares.

