

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 330**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2010 PCT/EP2010/068429**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11067212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2010 E 10781527 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2506844**

54 Título: **Combinaciones de un antagonista de receptores muscarínicos y un agonista de receptores adrenérgicos beta-2**

30 Prioridad:

01.12.2009 GB 0921075

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

14.03.2018

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**BAKER, DARRELL;
BRUCE, MARK;
CRATER, GLENN;
NOGA, BRIAN;
THOMAS, MARIAN y
WIRE, PATRICK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 659 330 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

Combinaciones de un antagonista de receptores muscarínicos y un agonista de receptores adrenérgicos beta-2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones y productos farmacéuticos para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma.

Más en particular, la presente invención se refiere a la combinación de un antagonista de receptores muscarínicos y un agonista de receptores adrenérgicos beta-2, y al uso de dicha combinación en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma, en el que la combinación se administra una vez al día.

10 Más en particular, la presente invención se refiere a productos de combinación farmacéuticos novedosos que comprenden trifenilacetato de 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol y bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, y al uso de dichos productos de combinación en medicina, en particular en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma, en el que el producto de combinación se administra una vez al día.

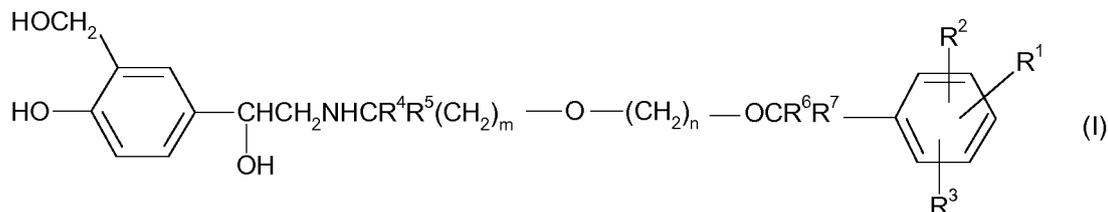
Antecedentes de la invención

15 Se han utilizado agonistas selectivos del receptor adrenérgico β₂ en la profilaxis y el tratamiento de afecciones clínicas para las que se ha indicado un agente broncodilatador. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas a la obstrucción del flujo de aire tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante, enfisema), asma, infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis estacional y alérgica).

20 En particular, el asma y otros trastornos relacionados se tratan normalmente con agonistas del receptor adrenérgico beta-2 (agonistas beta-2) debido a que proporcionan un efecto broncodilatador al paciente, dando como resultado el alivio de los síntomas de la falta de respiración. Dentro de la clase de los agonistas beta-2, en la actualidad existen compuestos de acción corta disponibles para el alivio inmediato, tales como salbutamol, biltolterol, pirbuterol y terbutalina. También existen compuestos de acción más larga disponibles en el mercado, tales como salmeterol y formoterol. El salmeterol está disponible mediante prescripción para su uso dos veces al día en el tratamiento del asma.

25 Durante las últimas dos décadas, los agentes anticolinérgicos inhalados se han llegado a establecer bien como broncodilatadores bien tolerados y eficaces para el tratamiento de la EPOC. El tratamiento con anticolinérgicos mejora significativamente el VEF₁ (volumen de espiración forzada en 1 segundo), los síntomas de hiperinflación pulmonar en reposo y dinámica, y la capacidad de ejercicio, y reduce las exacerbaciones de la EPOC. En la actualidad, solamente hay disponibles unos pocos broncodilatadores anticolinérgicos inhalados: el bromuro de ipratropio de acción corta (ipratropio; dosificado cuatro veces al día) y bromuro de oxitropio, y el bromuro de tiotropio de acción prolongada (tiotropio; dosificado una vez al día).

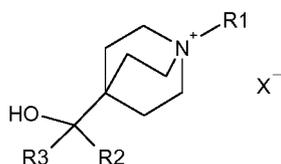
El documento WO 03/024439 describe compuestos de fórmula general:



y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

El compuesto 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol se describe específicamente en el documento WO03/024439, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en particular las sales de acetato, trifenilacetato, α-fenilcinamato, 1-naftoato y (R)-mandelato.

40 El documento WO2005/104745 describe compuestos de fórmula:



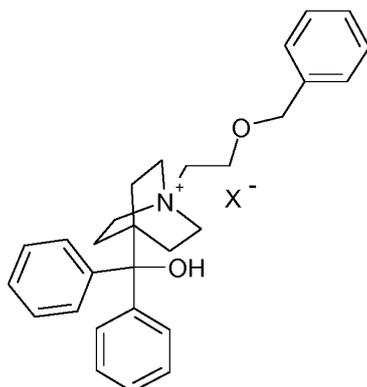
El documento WO2005/104745 describe específicamente el compuesto bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

LAINE, D.I. y col., *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(8), 2493-2505 (2009), describe el descubrimiento de antagonistas de receptores de acetilcolina muscarínicos de 1-azoniabicyclo[2.2.2]octano novedosos.

5 **Sumario de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un producto farmacéutico de combinación novedoso para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma, en el que el producto comprende:

a) un compuesto de fórmula:



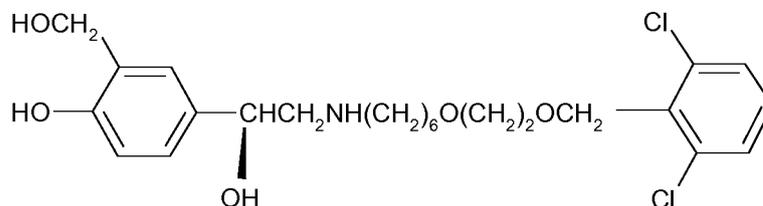
Compuesto (I)

10

en la que X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;

y

b) un compuesto de fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto (II)); y en el que adicionalmente el producto se administra una vez al día.

En lo sucesivo en el presente documento, el compuesto (II) se puede referir a la base libre representada anteriormente y/o a una o más sales de la misma, como se dicte por el contexto.

20 En una realización, el producto farmacéutico de combinación comprende trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol y bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

En una realización, el trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol y el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano son los únicos ingredientes activos en dicho producto farmacéutico de combinación.

25 En otra realización, el producto farmacéutico de combinación de Compuesto (I) y Compuesto (II) adicionalmente comprende un corticoesteroide inhalado.

En el presente documento se desvela el uso del producto farmacéutico de combinación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones para las que se indica la administración de uno o más de los compuestos terapéuticos.

30 En una realización desvelada en el presente documento el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, mediante la administración simultánea o secuencial de Compuesto (I) y Compuesto (II).

En otra realización desvelada en el presente documento el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma, mediante la administración simultánea o secuencial de Compuesto (I) y Compuesto (II).

5 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, que comprende administrar ya sea secuencialmente o simultáneamente, a un paciente que lo necesite, un producto farmacéutico de combinación que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II).

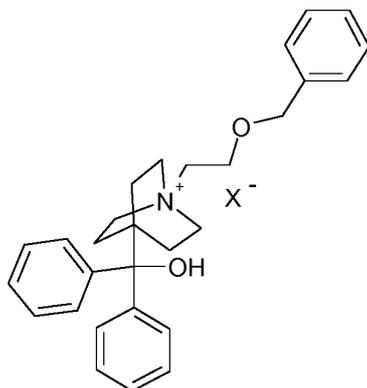
10 Las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinitis alérgica, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, bronquiectasia y fibrosis quística.

En otra realización de la invención, el producto farmacéutico de combinación se puede utilizar para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma mediante la administración simultánea o secuencial de Compuesto (I) y Compuesto (II).

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a un producto farmacéutico de combinación para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma, en el que el producto comprende

a) un compuesto de fórmula:

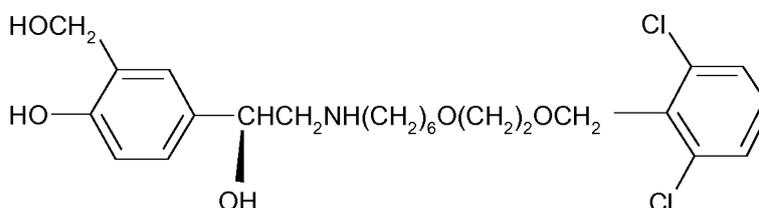


Compuesto (I)

20 en la que X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;

y

b) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto (II)); y en el que adicionalmente el producto se administra una vez al día.

25 El anión farmacéuticamente aceptable representado por X⁻ se puede seleccionar entre cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. En una realización, el anión farmacéuticamente aceptable X⁻ es bromuro.

Para los fines del presente documento, la fórmula estructural para el resto cuaternario (catión) del Compuesto (I) también se denomina 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

30 En una realización de la invención, el Compuesto (I) es bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (también denominado en el presente documento bromuro de Compuesto (I)).

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de Compuesto (II) incluyen las formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético,

- trifenilacético, fenilacético, fenil acético sustituido, por ejemplo, metoxifenil acético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, mandélico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, ácido cinámico metil, metoxi, halo o fenil sustituido, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinámico y ácido α -fenil cinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo, naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo, 1,4-bencenodiacrílico) e isetiónico.
- 5 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (II) se selecciona entre las sales de acetato, 1-naftoato y (R)-mandelato.
- 10 En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (II) es la sal de α -fenilcinamato.
- En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (II) es la sal de trifenilacetato.
- La fórmula estructural mostrada anteriormente para el Compuesto (II) se puede denominar 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietyl\}-2-(hidroximetil)fenol$.
- 15 En una realización de la invención, el Compuesto (II) es trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietyl\}-2-(hidroximetil)fenol$ (también denominado trifenilacetato de Compuesto (II)).
- En una realización, el producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención comprende bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1- $\{2-[(fenilmetil)oxi]etyl\}$ -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietyl\}-2-(hidroximetil)fenol$.
- 20 En otra realización, el producto farmacéutico de combinación de Compuesto (I) y Compuesto (II) para su uso de acuerdo con la invención comprende adicionalmente un corticoesteroide inhalado, por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, budesonida o S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α - $\{(2-furanilcarbonil)oxi\}$ -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona).
- 25 En una realización, dicho producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención comprende bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1- $\{2-[(fenilmetil)oxi]etyl\}$ -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietyl\}-2-(hidroximetil)fenol$ y S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α - $\{(2-furanil-carbonil)oxi\}$ -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona).
- 30 En una realización, el producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención comprende bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1- $\{2-[(fenilmetil)oxi]etyl\}$ -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietyl\}-2-(hidroximetil)fenol$ como los únicos ingredientes activos.
- 35 El Compuesto (I), específicamente bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1- $\{2-[(fenilmetil)oxi]etyl\}$ -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, ha sido el objeto de estudios en modelos animales y en seres humanos, y se ha descubierto que es un antagonista de receptores muscarínicos panactivos de alta afinidad y de acción prolongada que tiene potencial para su administración una vez al día.
- 40 El Compuesto (II), específicamente 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietyl\}-2-(hidroximetil)fenol$, y sus sales, se han sometido a ensayo exhaustivamente en estudios en animales y seres humanos y se ha demostrado que muestran una broncodilatación sostenida durante un período de 24 horas en conjunto con un perfil de seguridad favorable y, por tanto, tienen potencial para su administración una vez al día.
- 45 Se considera que el Compuesto (I) y el Compuesto (II), y la combinación de los mismos, tienen potencial en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinitis alérgica, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, bronquiectasia y fibrosis quística.
- 50 La EPOC es una enfermedad crónica caracterizada por obstrucción de las vías respiratorias y un flujo espiratorio máximo reducido desde los pulmones, que se manifiesta con síntomas diarios persistentes, tales como falta de aliento (disnea) y limitación de la capacidad para realizar las actividades diarias o ejercicio. Además, existen exacerbaciones periódicas de la afección, que dan como resultado el empeoramiento de los síntomas del día a día y una limitación de la actividad, y que también pueden conducir a la hospitalización del paciente debido a la gravedad de los síntomas de empeoramiento/limitación. Además, existe un deterioro progresivo de la función pulmonar (progreso de la enfermedad) durante varios años.
- El tratamiento broncodilatador en la EPOC incluye, pero no necesariamente se limita a, reducir los síntomas, en particular la disnea, para permitir que el paciente emprenda más actividades diarias y otras actividades que

requieran ejercicio y para prevenir las exacerbaciones.

El asma es una afección crónica que se caracteriza por una obstrucción ampliamente extendida, variable y reversible del flujo de aire. Los síntomas incluyen tos, sibilancia, falta de aliento y/o una sensación de presión en el pecho. Los ataques de asma son en general están provocados por la exposición a un desencadenante, tal como polen, polvo u otros alérgenos, que provoca la constricción de las vías respiratorias (broncoconstricción). Se apreciará que un sujeto que padezca una afección tal como el asma, puede no presentar variablemente, de cuando en cuando, síntomas manifiestos de la afección, o puede padecer ataques periódicos durante los cuales se presenten los síntomas, o puede experimentar exacerbaciones o un empeoramiento de la afección. En este contexto, el término "tratamiento" pretende abarcar la prevención de los ataques periódicos o las exacerbaciones de la afección existente. Dicho tratamiento puede denominarse "tratamiento de mantenimiento" o "terapia de mantenimiento".

Las cantidades de Compuesto (I) y Compuesto (II), y en una realización de la invención, bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y trifenilacetato de 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol, necesarias para conseguir un efecto terapéutico, por supuesto, variarán con la vía de administración, el sujeto en tratamiento, el trastorno o la enfermedad particular que se esté tratando y la gravedad de la enfermedad. En una realización, la vía de administración es mediante inhalación a través de la boca o la nariz. En una realización adicional, la vía de administración es mediante inhalación a través de la boca.

En una realización, el Compuesto (I), y específicamente el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, se puede administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 1000 µg al día, por ejemplo, 100, 250 o 500 µg al día. En una realización adicional, el Compuesto (I), y específicamente el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, se puede administrar mediante inhalación en una dosis de 62,5 µg o de 125 µg al día. En general, el Compuesto (I) se administrará como una dosis una vez al día.

En una realización adicional, el Compuesto (I), y específicamente el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, se puede administrar mediante inhalación, una vez al día, en una dosis de 62,5 µg al día.

En una realización adicional, el Compuesto (I), y específicamente el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, se puede administrar mediante inhalación, una vez al día, en una dosis de 125 µg al día.

El Compuesto (II), por ejemplo, se puede administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 400 µg/día (calculado como la base libre). En una realización, el Compuesto (II), y específicamente el trifenilacetato de 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol, se puede administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 1 microgramo a 100 µg/día, por ejemplo, de 3, 6,25, 12,5, 25, 50 o 100 µg/día (calculado como la base libre). En general, el Compuesto (II) se administrará como una dosis una vez al día. En una realización, el Compuesto (II) se puede administrar mediante inhalación en una dosis de 12,5 µg/día. En otra realización, el Compuesto (II) se puede administrar mediante inhalación en una dosis de 25 µg/día. En otra realización, el Compuesto (II) se puede administrar mediante inhalación en una dosis de 50 µg/día.

En una realización adicional, el trifenilacetato de 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol, se puede administrar mediante inhalación, una vez al día, en una dosis de 25 µg al día.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un producto farmacéutico de combinación, para su administración una vez al día mediante inhalación que comprende trifenilacetato de 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol en una dosis de 25 µg al día y bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en una dosis de 125 µg al día.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un producto farmacéutico de combinación, para su administración una vez al día mediante inhalación que comprende trifenilacetato de 4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol en una dosis de 25 µg al día y bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en una dosis de 62,5 µg al día.

Cuando la combinación adicionalmente incluye un corticoesteroide inhalado, éste se puede utilizar en dosis compatibles con las conocidas para la monoterapia. Cuando el corticoesteroide inhalado es furoato de fluticasona, éste se puede administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 25 µg a aproximadamente 800 µg al día y, si es necesario, en dosis divididas. Por tanto, la dosis diaria de furoato de fluticasona puede ser, por ejemplo, de 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 o 800 µg, en general como una dosis una vez al día. En una realización, la dosis diaria de furoato de fluticasona es de 100 µg. En una realización adicional, la dosis diaria de furoato de fluticasona es de 50 µg.

Los compuestos individuales del producto farmacéutico de combinación como se describe en el presente documento se pueden administrar ya sea secuencial o simultáneamente en formulaciones/composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Por tanto, se pueden formular Compuesto (I) y Compuesto (II), por ejemplo, por separado y se pueden presentar en paquetes o dispositivos separados, o los componentes individualmente formulados se pueden presentar en un solo paquete o dispositivo. Cuando sea apropiado, los compuestos individuales se pueden mezclar dentro de la misma formulación y se pueden presentar como una combinación farmacéutica fija. En general, estas formulaciones incluirán vehículos o excipientes farmacéuticos, como se describen posteriormente en el presente documento, pero las combinaciones de los compuestos sin ningún excipiente también están dentro del ámbito de la presente invención. En una realización, los compuestos individuales del producto farmacéutico de combinación se pueden administrar simultáneamente en una formulación o composición farmacéutica combinada.

Cuando el producto farmacéutico de combinación incluye adicionalmente un corticoesteroide inhalado, por ejemplo, el S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanil-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona), éste se puede formular de la misma manera por separado, ya sea con o sin uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos, y se puede presentar para su administración ya sea secuencial o simultánea, o el corticoesteroide inhalado se puede mezclar con ya sea el Compuesto (I) y/o el Compuesto (II). El S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanil-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico se puede formular, por ejemplo, como se describe en el documento WO02/12265 o como se describe posteriormente en el presente documento.

En aspectos adicionales, se proporciona:

Un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II) presentados por separado para su administración secuencial o simultánea;

Un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II) presentados por separado, pero contenidos en el mismo paquete o dispositivo, para su administración secuencial o simultánea; y

Un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II) mezclados entre sí para su administración simultánea.

En cada caso, cada uno del Compuesto (I) y/o el Compuesto (II) se puede formular con o sin vehículos o excipientes farmacéuticos.

Se proporciona adicionalmente un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II) en el que al menos uno del Compuesto (I) y el Compuesto (II) se formula con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona adicionalmente un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II), en el que cada uno del Compuesto (I) y el Compuesto (II) se formula con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención, las composiciones de los Compuestos (I) y (II) incluyen las adecuadas para inhalación, incluyendo polvos en partículas finas o brumas que se pueden generar y administrar por medio de diversos tipos de inhaladores, por ejemplo, inhaladores de depósito de polvo seco, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, inhaladores de polvo seco de múltiples dosis dosificadores, inhaladores nasales o inhaladores presurizados dosificadores, nebulizadores o insufladores.

Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general, dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar el o los ingredientes activos con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan asociando de una manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la composición deseada.

Las composiciones en polvo contienen en general una mezcla de polvo para la inhalación del ingrediente activo y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente), tal como mono, di o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Se prefiere el uso de lactosa. La lactosa puede ser, por ejemplo, lactosa anhidra o monohidrato de α -lactosa. En una realización, el vehículo es monohidrato de α -lactosa. Las composiciones en polvo seco también pueden incluir, además del ingrediente activo y el vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo, un agente ternario), tal como un éster de azúcar, estearato de calcio o estearato de magnesio. Como alternativa, el ingrediente activo se puede presentar sin excipientes. Para evitar confusiones, el uso del término "composición" o "formulación" en el presente documento, se refiere a los ingredientes activos ya sea con o sin excipientes o vehículos.

La presente invención proporciona adicionalmente un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II), en el que al menos uno del Compuesto (I) y el Compuesto (II) se formula con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente ternario.

La presente invención proporciona adicionalmente un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II), en el que el Compuesto (II) se formula con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente ternario.

5 En otra realización, la presente invención proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención que comprende una combinación de Compuesto (I) y Compuesto (II), en el que ambos Compuestos se formulan con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente ternario.

10 La presente invención proporciona adicionalmente un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención para su administración inhalada que comprende trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxi]etil\}-2-(hidroximetil)fenol$ y bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, cada uno formulado por separado con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente ternario, pero contenidos en el mismo paquete o dispositivo, para su administración secuencial o simultánea.

En una realización, dicho agente ternario es estearato de magnesio.

15 La presente invención proporciona adicionalmente un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención para su administración inhalada que comprende trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxi]etil\}-2-(hidroximetil)fenol$ y bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, cada uno formulado por separado con lactosa, como un vehículo farmacéuticamente aceptable, y estearato de magnesio, como un agente ternario, pero contenidos en el mismo paquete o dispositivo, para su administración secuencial o simultánea.

20 Las composiciones se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria. Las composiciones en polvo seco para la entrega tópica al pulmón mediante inhalación, por ejemplo, se pueden presentar en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o en alveolos, por ejemplo, de papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador.

25 Cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener en general entre 1 microgramo y 1000 μ g, por ejemplo, de 100 a 500 μ g del Compuesto (I) y/o entre 1 microgramo y 400 μ g, por ejemplo, de 1 a 100 μ g del Compuesto (II). El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para el suministro de dosis unitarias o de múltiples dosis. Como se ha indicado anteriormente, el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se pueden formular independientemente o mezclados. Estos compuestos, por tanto, se pueden incorporar en dosis unitarias separadas o se pueden combinar en una sola dosis unitaria, con o sin excipientes adicionales, como se considere necesario.

30 En una realización adicional, cada cápsula, cartucho o alveolo puede contener 125 μ g o 62,5 μ g del Compuesto (I) y/o 25 μ g del Compuesto (II).

En una realización adicional más, cada cápsula, cartucho o alveolo puede contener 125 μ g o 62,5 μ g de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano y/o 25 μ g de trifenilacetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxi]etil\}-2-(hidroximetil)fenol$.

35 En una realización, una composición adecuada para su administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en un paquete o paquetes de medicamento montados dentro de un dispositivo para inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, desprendibles o que se puedan abrir de otra manera uno a la vez y que se pueda administrar la dosis de la composición en polvo seco mediante inhalación en una boquilla del dispositivo para inhalación, como se conoce en la técnica. El paquete de medicamento puede tomar un número de formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Son dispositivos para inhalación representativos los dispositivos DISKHALER^{MR} y DISKUS^{MR}, comercializados por GlaxoSmithKline. El dispositivo para inhalación DISKUS^{MR} se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134A.

45 Una composición inhalable en polvo seco también se puede proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo para inhalación, proporcionándose entonces el dispositivo con un mecanismo dosificador para dosificar una dosis de la composición desde el depósito hacia un canal de inhalación, en el que la dosis dosificada puede ser inhalada por un paciente que inhale en una boquilla del dispositivo. Son dispositivos comercializados de ejemplo de este tipo TURBUHALER^{MR} de AstraZeneca, TWISTHALER^{MR} de Schering y CLICKHALER^{MR} de Innovata.

50 Un procedimiento de entrega adicional para una composición inhalable en polvo seco es para que se proporcione la dosis dosificada de la composición en cápsulas (una dosis por cápsula), que después se cargan en un dispositivo para inhalación, normalmente lo hace el paciente a demanda. El dispositivo tiene un elemento para romper, perforar o abrir de otra forma la cápsula, de manera que la dosis se pueda introducir en el pulmón del paciente cuando inhale en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de estos dispositivos, se pueden mencionar ROTAHALER^{MR} de GlaxoSmithKline y HANDIHALER^{MR} de Boehringer Ingelheim.

55 Una composición en polvo seco también se puede presentar en un dispositivo de entrega que permita contener por separado el Compuesto (I) y el Compuesto (II) opcionalmente en mezcla con uno o más excipientes. Por tanto, por ejemplo, los compuestos individuales de la combinación se pueden administrar simultáneamente, pero se

almacenan por separado, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo, como se describe en los documentos WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 y/o WO2007/068896. En una realización, se proporciona un dispositivo de entrega que permite contener por separado las sustancias activas en un dispositivo inhalador que tiene dos paquetes de medicamento en una forma de tira de alveolos desprendibles, conteniendo cada paquete una dosis previamente medida en los alveolos configurados en toda su longitud. Dicho dispositivo tiene un mecanismo de avance interno que, cada vez que se acciona el dispositivo, abre un alveolo en cada tira y coloca los paquetes de manera que cada dosis recién expuesta de cada paquete queda adyacente a un colector que se comunica con una boquilla del dispositivo. Cuando el paciente inhala en la boquilla, cada dosis se extrae simultáneamente de su alveolo asociado hacia el colector y se introduce a través de la boquilla en el tracto respiratorio del paciente. Por tanto, cada vez que se utiliza el dispositivo, se administra al paciente una terapia de combinación que consiste en una dosis a partir de cada paquete de medicamento. Un dispositivo adicional que permite contener por separado diferentes compuestos es el DUOHALER^{MR} de Innovata.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco (Inhalador 1) que comprende dos composiciones presentadas por separado, en el que una primera composición comprende

- i. bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y
- ii. lactosa y
- iii. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,6 % p/p basada en el peso total de la primera composición;

y una segunda composición comprende

- i. trifenilacetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol y
- ii. lactosa y
- iii. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 1,0 % p/p basada en el peso total de la segunda composición.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1 para su uso de acuerdo con la invención en el que cada composición está en una forma de dosis unitaria.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1 para su uso de acuerdo con la invención en el que la forma de dosis unitaria es una cápsula, un cartucho o un alveolo.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1 para su uso de acuerdo con la invención en el que el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano está presente en una cantidad de aproximadamente 125 µg/dosis.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1 para su uso de acuerdo con la invención en el que el trifenilacetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol está presente en una cantidad de aproximadamente 25 µg/dosis.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1 para su uso de acuerdo con la invención en el que la segunda composición comprende además S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanil-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona).

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1 para su uso de acuerdo con la invención en el que el S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanil-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona) está presente en una cantidad de aproximadamente 100 µg/dosis.

Se pueden formular composiciones de pulverización para la inhalación, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles entregados desde paquetes presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución y pueden contener, en general, el producto farmacéutico y un propulsor adecuado, tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición en aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un derivado de ácido oligoláctico, por ejemplo, como se describe en los documentos W094/21229 y W098/34596 y/o cosolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas estarán contenidas en general en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y se adapta en un accionador provisto con una boquilla.

Por tanto, como un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II) formulados individualmente o en mezcla, con un fluorocarbono o con un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno, como propulsor opcionalmente en combinación con un agente de actividad superficial y/o un cosolvente. De acuerdo con otro aspecto de la

invención, el propulsor se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3, 3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que consiste en Compuesto (I) y Compuesto (II) formulados individualmente o en mezcla, con un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno, como propulsor opcionalmente en combinación con un agente de actividad superficial y/o un cosolvente. En otra realización de la invención, el propulsor se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

Cuando sea apropiado, las composiciones de acuerdo con la invención se pueden tamponar mediante la adición de agentes tamponantes adecuados.

Los ingredientes activos para su administración mediante inhalación deseablemente tienen un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas óptimo para la inhalación dentro del sistema bronquial es por lo general de 1-10 μm , preferentemente de 2-5 μm . Las partículas que tengan un tamaño mayor de 20 μm son en general demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partículas, las partículas del ingrediente activo, tal como se producen, se pueden reducir de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación por aire o mediante tamización. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

Las composiciones en polvo seco de acuerdo con la invención pueden comprender un vehículo. El vehículo, cuando es lactosa, por ejemplo, monohidrato de α -lactosa, puede formar de aproximadamente el 91 a aproximadamente el 99 %, por ejemplo, 97,7-99,0 % o 91,0-99,2 % en peso de la formulación. En general, el tamaño de partículas del vehículo, por ejemplo, lactosa, será mucho mayor que el del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el vehículo es lactosa, normalmente estará presente como lactosa molida, que tiene un MDM (mediana del diámetro en masa) de 60-90 μm .

El componente de lactosa puede comprender una fracción de lactosa fina. La fracción de lactosa "fina" se define como la fracción de lactosa que tiene un tamaño de partículas de menos de 7 μm , tal como de menos de 6 μm , por ejemplo, de menos de 5 μm . El tamaño de partículas de la fracción de lactosa "fina" puede ser inferior a 4,5 μm . La fracción de lactosa fina, si está presente, puede comprender del 2 al 10 % en peso del componente de lactosa total, tal como del 3 al 6 % en peso de lactosa fina, por ejemplo, el 4,5 % en peso de lactosa fina.

El estearato de magnesio, si está presente en la composición, se utiliza en general en una cantidad de aproximadamente el 0,2 al 2 %, por ejemplo, del 0,6 al 2 % o del 0,5 al 1,75 %, por ejemplo, el 0,6 %, el 0,75 %, el 1 %, el 1,25 % o el 1,5 % p/p basada en el peso total de la composición. El estearato de magnesio normalmente tendrá un tamaño de partículas en el intervalo de 1 a 50 μm y más en particular, 1-20 μm , por ejemplo, 1-10 μm . Las fuentes comerciales de estearato de magnesio incluyen Peter Greven, Covidien/Mallinckodt y FACI.

En una realización adicional, se proporciona un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II), en el que el Compuesto (I) es bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y se presenta como una composición en polvo seco que contiene estearato de magnesio en una cantidad del 0,6 % p/p basada en el peso total de la composición.

En una realización adicional más, se proporciona un producto farmacéutico de combinación para su uso de acuerdo con la invención que comprende Compuesto (I) y Compuesto (II), en el que el Compuesto (II) es trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi}etil}-2-(hidroximetil)fenol y se presenta como una composición en polvo seco que contiene estearato de magnesio en una cantidad del 1,0 % p/p basada en el peso total de la composición.

Las pulverizaciones intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales reguladoras o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de isotonicidad o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación mediante nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tamponantes, agentes de ajuste de isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar mediante filtración o calentamiento en un autoclave o se pueden presentar como un producto no estéril.

En el presente documento se desvela adicionalmente un procedimiento de preparación de un producto farmacéutico de combinación como se define en el presente documento, comprendiendo el procedimiento ya sea:

(a) preparar una composición farmacéutica separada para la administración de los compuestos individuales de la combinación ya sea secuencial o simultáneamente o

(b) preparar una composición farmacéutica combinada para la administración de los compuestos individuales juntos en la combinación para su uso simultáneo, en la que la composición farmacéutica comprende la combinación junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se puede preparar 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol y sus sales, incluyendo el trifenilacetato de 4-((1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol, como se describe en el documento WO03/024439 (Ejemplo 78(i)).

5 El bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano se describe como el Ejemplo 84, en el documento WO2005/104745.

Estudios clínicos

Bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

10 Se ha descubierto que el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano es un broncodilatador antimuscarínico panactivo potente y de acción prolongada eficaz que demuestra una lenta reversibilidad en el receptor M3 humano *in vitro* y una duración prolongada de acción *in vivo* cuando se administra directamente a los pulmones en los modelos preclínicos. La duración prolongada de acción de este compuesto identificado utilizando modelos *in vitro*, cuando se administra a través de inhalación a animales y posteriormente en estudios en fase temprana en voluntarios sanos y en sujetos con EPOC, apoya el potencial para el uso de este compuesto como un broncodilatador de una vez al día para la EPOC.

15 Se han realizado varios estudios de farmacología clínica utilizando bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con EPOC, para investigar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de este compuesto. Los efectos broncodilatadores y la duración de acción de las dosis individuales inhaladas de este compuesto medidas mediante pletismografía ($C_{e_{vr}}$, R_{vr}) y espirometría (VEF_1) se evaluaron en algunos de los estudios anteriormente mencionados.
20 Estos estudios mostraron una broncodilatación clínicamente relevante y una duración de acción de 24 horas para el compuesto.

25 En uno estudio de este tipo, diseñado para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética del bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano en los sujetos con EPOC, cinco dosis una vez al día (62,5 µg, 125 µg, 250 µg, 500 µg y 1000 µg), tomadas durante un período de tratamiento de 14 días, produjeron mejoras estadísticamente significativas en la función pulmonar comparadas con el placebo. Todas las dosis una vez al día mostraron una mejora numéricamente mayor en la VEF_1 que el control activo de tiotropio sin enmascaramiento (18 µg una vez al día). Además, este estudio confirmó que el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano tiene un perfil de una vez al día.

30 Un estudio adicional evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis (125 µg, 250 µg y 500 µg) de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano administradas una vez al día a través de un inhalador de polvo seco durante un período de 28 días en los sujetos con EPOC. Este estudio confirmó que el bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano parece ser seguro y eficaz, manteniendo una broncodilatación significativa durante veinticuatro horas.

Compuesto (II) (como la sal de α -fenilcinamato o la sal de trifenilacetato)

35 El Compuesto (II) como la sal de α -fenilcinamato y la sal de trifenilacetato se ha estudiado en un número de estudios de farmacología clínica, incluyendo los estudios de una sola dosis y de dosis repetidas. Además, estos estudios han evaluado el Compuesto (II) formulado con lactosa y ya sea octaacetato de celobiosa o estearato de magnesio. En pacientes asmáticos, se observó una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la VEF_1 (24 horas) para todas las dosis del Compuesto (II) sometidas a ensayo comparadas con el placebo. Las dosis individuales de 25 µg a 100 µg del trifenilacetato del Compuesto (II) (que contiene lactosa y estearato de magnesio) demostraron una duración de acción de 24 horas, como se evaluó mediante un aumento de 200 ml o más en la VEF_1 posterior a la dosis de 23 a 24 horas media frente a placebo.

45 En pacientes con EPOC, el tratamiento con 100 µg y 400 µg del alfa-fenilcinamato del Compuesto (II) (con lactosa solamente) consiguió una diferencia media ajustada clínicamente relevante con respecto al placebo en la VEF_1 media ponderada (de 22 a 24 horas) de >100 ml. Las dosis individuales de 25 µg a 100 µg de trifenilacetato del Compuesto (II) (que contiene lactosa y estearato de magnesio), demostraron una duración de acción de 24 horas, como se evaluó mediante un aumento de 190 ml o más en la VEF_1 posterior a la dosis de 23 a 24 horas media frente a placebo).

Terapia de combinación

50 Se administró una combinación de bromuro del Compuesto (I) y trifenilacetato del Compuesto (II) a dieciséis voluntarios japoneses sanos, de 20 a 65 años de edad, como parte de un estudio clínico, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de las dosis individuales inhaladas de bromuro del Compuesto (I) y trifenilacetato del Compuesto (II) como monoterapias y en combinación. Este estudio fue un estudio cruzado de cuatro vías, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que los sujetos recibieron una sola dosis de:

55 • bromuro del Compuesto (I) (dosis de 500 µg),

- trifenilacetato del Compuesto (II) (dosis de 50 µg),
- bromuro del Compuesto (I) (dosis de 500 µg) y trifenilacetato del Compuesto (II) (dosis de 50 µg) de una manera concurrente o
- placebo

5 en cada uno de los cuatro períodos de tratamiento. Al inscribirse en el estudio, los sujetos se asignaron a una de las cuatro secuencias de tratamiento, basándose en un diseño de Williams.

10 Este estudio clínico en los voluntarios japoneses sanos evaluó el efecto del bromuro del Compuesto (I) (dosis de 500 µg) y el trifenilacetato del Compuesto (II) (dosis de 50 µg) administrados como dosis individuales inhaladas y simultáneamente (bromuro del Compuesto (I) (dosis de 500 µg) y trifenilacetato del Compuesto (II) (dosis de 50 µg)), sobre los parámetros de la función pulmonar. Se descubrió que las dosis individuales inhaladas y la combinación administradas utilizando los inhaladores de polvo seco, fueron bien toleradas. En este estudio se registraron los valores de VEF₁. Los valores de VEF₁ fueron más altos para todos los grupos de tratamiento comparados con el placebo. El grupo dosificado con bromuro del Compuesto (I) (dosis de 500 µg) y trifenilacetato del Compuesto (II) (dosis de 50 µg) simultáneamente, mostró la mayor diferencia en relación con el placebo.

15 **Formulaciones farmacéuticas**

Preparación de mezclas

Bromuro del Compuesto (I)

20 Se puede utilizar monohidrato de α-lactosa de calidad farmacéutica, adquirido en DMV Fronterra Excipients, que cumple con los requisitos de la Ph.Eur/USNF. Antes de su uso, el monohidrato de α-lactosa se puede tamizar a través de un tamiz grueso (por ejemplo, con un tamaño de malla de 500 o de 800 micrómetros). El nivel de partículas finas en el monohidrato de α-lactosa, que puede medirse por Sympatec, puede ser del 4,5 % p/p menor de 4,5 micrómetros.

Se micronizo bromuro del Compuesto (I) antes de usarse en un micronizador APTM, para proporcionar un diámetro medio de masa de 1 a 5 micrómetros, tal como de 2 a 5 micrómetros.

25 Se puede utilizar estearato de magnesio de calidad farmacéutica adquirido en Peter Greven, que cumple con los requisitos de la Ph.Eur/USNF, tal como se suministra con una mediana del tamaño de partícula en masa de 8 a 12 micrómetros.

Mezcla A

30 Se puede hacer pasar monohidrato de lactosa a través de un tamiz y después se puede combinar con estearato de magnesio y se puede mezclar utilizando ya sea un mezclador de alto esfuerzo cortante (un mezclador serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 o TRV65) o un mezclador de tambor de baja cizalla (un mezclador Turbula), para proporcionar una premezcla de estearato de magnesio/lactosa, denominada en lo sucesivo en el presente documento mezcla A.

Mezcla B

35 Se puede obtener mezcla final B como se indica a continuación. Se puede tamizar una cantidad de mezcla A y bromuro del Compuesto (I), por ejemplo, utilizando un COMIL^{MR} y después se puede mezclar con la mezcla A restante utilizando ya sea un mezclador de alta cizalla (un mezclador serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 o TRV65) o un mezclador de tambor de baja cizalla (un mezclador Turbula).

40 **Fórmula de lote representativo para la mezcla en polvo de bromuro del Compuesto (I) (62,5 microgramos por alveolo)**

Ingrediente	Cantidad
Bromuro del Compuesto (I) micronizado	74,1 g
Estearato de magnesio	75 g
Monohidrato de lactosa	Hasta 12,5 kg
Nota: 74,1 g de bromuro del Compuesto (I) son equivalentes a 62,5 g del catión libre. La cantidad de bromuro del Compuesto (I) añadida se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco introducida.	

Fórmula del lote representativo para la mezcla en polvo del bromuro del Compuesto (I) (125 microgramos por alveolo)

Ingrediente	Cantidad
Bromuro del Compuesto (I) micronizado	148,3 g
Estearato de magnesio	75 g
Monohidrato de lactosa	Hasta 12,5 kg
Nota: 148,3 g del bromuro del Compuesto (I) son equivalentes a 125 g del catión libre. La cantidad del bromuro del Compuesto (I) añadida se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco introducida.	

Parámetros de mezcla (usando un TRV25, escala de 12,5 kilogramos)

Mezcla	Tiempo (min)	Velocidad aproximada (rpm)
A	6	460
B	10	590

5 Preparación de tira de alveolos

La composición mezclada se puede transferir después a tiras de alveolos (la cantidad nominal media típica de la mezcla por alveolo es de 12,5-13,5 mg) del tipo generalmente utilizado para la entrega de polvo seco para inhalación y las tiras de alveolos se sellaron en la forma habitual.

Trifenilacetato del Compuesto (II)

10 Se puede utilizar monohidrato de α -lactosa de grado farmacéutico, que se puede adquirir en DMV Fronterra Excipients, que cumple con los requisitos de la Ph.Eur/USNF. Antes de su uso, el monohidrato de α -lactosa se puede tamizar a través de un tamiz grueso (tamaño de malla típico de 500 micrómetros). El nivel de partículas finas en el monohidrato de α -lactosa, que puede medirse por Sympatec, puede ser el 4,5 % p/p menores de 4,5 micrómetros.

15 El trifenilacetato del Compuesto (II) se micronizó antes de su uso en un micronizador APTM, para proporcionar un MDM (diámetro medio de masa) de 1 a 5 micrómetros, tal como de 2 a 5 micrómetros, por ejemplo, de 1,8 micrómetros.

20 Se puede utilizar estearato de magnesio de grado farmacéutico, que se puede adquirir en Peter Greven, que cumple con los requisitos de la Ph.Eur/USNF, tal como se entrega, con una mediana de tamaño de partícula en masa de 8 a 12 micrómetros.

Mezcla A

25 Se puede hacer pasar monohidrato de lactosa a través de un tamiz y después se puede combinar con estearato de magnesio (normalmente 130 g) y se puede mezclar utilizando ya sea un mezclador de alta cizalla (un mezclador serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 o TRV65) o un mezclador de tambor de baja cizalla (un mezclador Turbula), para proporcionar una premezcla de estearato de magnesio/lactosa, denominada en lo sucesivo en el presente documento mezcla A.

Mezcla B

30 Se puede obtener mezcla final B como se indica a continuación. Una cantidad apropiada de mezcla A y trifenilacetato del Compuesto (II) (normalmente de 5 a 165 g) se puede tamizar, por ejemplo, utilizando un COMIL^{MR} y después se puede mezclar con la mezcla A restante utilizando ya sea un mezclador de alta cizalla (un mezclador serie QMM, PMA o TRV) o un mezclador de tambor de baja cizalla (un mezclador Turbula). La concentración final de trifenilacetato del Compuesto (II) en las mezclas estaba normalmente en el intervalo de 0,02 % p/p-0,8 % p/p del equivalente de la base libre.

Preparación de tira de alveolos

35 La composición mezclada se transfirió a tiras de alveolos (la cantidad media nominal típica de mezcla B por alveolo fue de 12,5-13,5 miligramos) o el tipo generalmente utilizado para la entrega de polvo seco para inhalación y las tiras de alveolos después se sellaron en la forma habitual.

Preparaciones de ejemplo

Utilizando el procedimiento anteriormente descrito, se pueden preparar las siguientes formulaciones de ejemplo:

Mezcla n.º	Masa de estearato de magnesio	Masa de trifenilacetato del Compuesto (II) (micronizado)	Masa de lactosa	Cantidad por alveolo
1	130 g	5,0 g	Hasta 13 kg	13 mg
2	130 g	10,3 g	Hasta 13 kg	13 mg
3	130 g	20,7 g	Hasta 13 kg	13 mg
4	130 g	41,3 g	Hasta 13 kg	13 mg
5	130 g	82,7 g	Hasta 13 kg	13 mg
6	130 g	165,4 g	Hasta 13 kg	13 mg

Nota: La cantidad del trifenilacetato del Compuesto (II) utilizada se basa en un factor de conversión de la base a la sal de 1,59. Por ejemplo, 41 g del trifenilacetato del Compuesto (II) es equivalente a 25 g de la base libre.

Parámetros de mezcla de ejemplo (usando un TRV25, escala de 13 kg, mezcla en polvo de trifenilacetato del Compuesto (II) (alveolo de 25 microgramos))

Mezcla	Tiempo (min)	Velocidad Aproximada (rpm)
A	9	550
B	8,5	550

Dispositivos inhaladores de polvo seco de ejemplo

5 Se pueden administrar bromuro del Compuesto (I) y trifenilacetato del Compuesto (II) como polvo para inhalación en un dispositivo IPS que contiene dos tiras de alveolos. Una tira contiene una mezcla de bromuro del Compuesto (I) micronizado (aproximadamente 500 microgramos por alveolo), estearato de magnesio y monohidrato de lactosa. La segunda tira contiene una mezcla de trifenilacetato del Compuesto (II) micronizado (aproximadamente 25 microgramos por alveolo), estearato de magnesio y monohidrato de lactosa. El dispositivo IPS entrega, cuando se acciona, el contenido de un solo alveolo simultáneamente desde cada una de las dos tiras de alveolos. Cada tira de alveolos es un laminado de doble papel de aluminio que contiene 30 alveolos por tira.

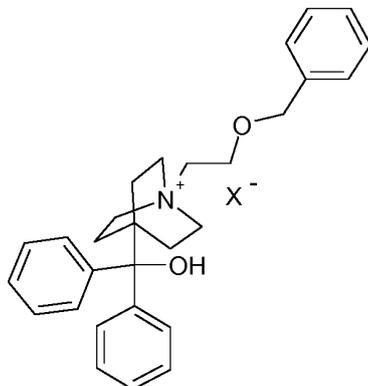
15 En una realización adicional, se pueden administrar bromuro del Compuesto (I) y trifenilacetato del Compuesto (II), como un polvo para inhalación, en un dispositivo inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de alveolos, en el que una tira contiene una mezcla del bromuro del Compuesto (I) micronizado (aproximadamente 125 o 62,5 microgramos por alveolo), estearato de magnesio (en una cantidad del 0,6 % p/p del peso total del polvo por alveolo) y monohidrato de lactosa. La segunda tira contiene una mezcla del trifenilacetato del Compuesto (II) micronizado (aproximadamente 25 microgramos por alveolo), estearato de magnesio y monohidrato de lactosa. La segunda tira opcionalmente comprendía adicionalmente el S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanil-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona) en una cantidad de aproximadamente 100 microgramos por alveolo. El dispositivo IPS entrega, cuando se acciona, el contenido de un solo alveolo simultáneamente desde cada una de las dos tiras de alveolos. Cada tira de alveolos es un laminado de doble papel de aluminio que contiene 7, 14 o 30 alveolos llenados por tira.

25 En una realización adicional, se pueden administrar bromuro del Compuesto (I) y trifenilacetato del Compuesto (II) como un polvo para inhalación en un dispositivo inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de alveolos, en el que una tira contiene una mezcla del bromuro del Compuesto (I) micronizado (aproximadamente 125 o 62,5 microgramos por alveolo), trifenilacetato del Compuesto (II) (aproximadamente 25 microgramos por alveolo), estearato de magnesio y monohidrato de lactosa. La segunda tira contiene una mezcla de S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanil-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona), en una cantidad de aproximadamente 100 microgramos por alveolo y monohidrato de lactosa. El dispositivo IPS entrega, cuando se acciona, el contenido de un solo alveolo simultáneamente desde cada una de las dos tiras de alveolos. Cada tira de alveolos es un laminado de doble papel de aluminio que contiene 7, 14 o 30 alveolos llenados por tira.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico de combinación para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o el asma, en el que el producto comprende:

a) un compuesto de fórmula:

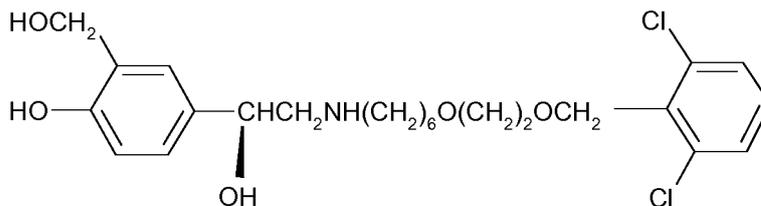


5

(Compuesto (I))

en la que X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable; y

b) un compuesto de fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Compuesto (II)); y en el que adicionalmente el producto se administra una vez al día.

2. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, para el Compuesto (I), el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

15 3. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el Compuesto (I) es bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

4. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el Compuesto (II) es trifenilacetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol.

20 5. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se presentan en una forma adaptada para la administración por separado, secuencial o simultánea.

6. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una forma adecuada para su administración mediante inhalación a través de un dosificador de medicamento seleccionado entre un inhalador de depósito de polvo seco, un inhalador de polvo seco de dosis unitaria, un inhalador de polvo seco de múltiples dosis previamente dosificadas, un inhalador nasal o un inhalador dosificador presurizado.

25 7. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el Compuesto (I) y el Compuesto (II) se presentan en composiciones de polvo seco separadas o una composición de polvo seco mezclada.

8. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que cada composición contiene un vehículo, que es lactosa.

30 9. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que cada composición contiene un agente ternario.

10. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el agente ternario es estearato de magnesio, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,6 % p/p en la composición de Compuesto (I) y/o una cantidad de aproximadamente el 1,0 % p/p en una composición de Compuesto (II).

11. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que dichas composiciones separadas están en forma de dosis unitaria y adicionalmente en el que la forma de dosis unitaria es una cápsula, cartucho o blíster.
- 5 12. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el Compuesto (I) está presente en una cantidad de 125 µg/dosis (del catión libre) o 62,5 µg/dosis (del catión libre).
13. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el Compuesto (II) está presente en una cantidad de 25 µg/dosis (de la base libre).
- 10 14. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y trifenilacetato de 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol son los únicos ingredientes activos.
- 15 15. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende adicionalmente S-fluorometil éster del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotoico (furoato de fluticasona).
16. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el S-fluorometil éster del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotoico (furoato de fluticasona) está presente en una cantidad de 100 µg/dosis.
- 20 17. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, que comprende bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, trifenilacetato de 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol y S-fluorometil éster del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotoico (furoato de fluticasona).
18. Un producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).