(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 727 526**

(51) Int. Cl.:

***A61K 31/4709*** (2006.01)
***A61K 31/56*** (2006.01)
***A61K 31/58*** (2006.01)
***A61K 45/06*** (2006.01)
***A61P 11/00*** (2006.01)
***A61P 11/04*** (2006.01)
***A61P 11/06*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014 PCT/EP2014/065966**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011245**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014 E 14742248 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3024459**

(54) Título: **Combinaciones que comprenden compuestos MABA y corticosteroides**

(30) Prioridad:

**25.07.2013 EP 13382305**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**16.10.2019**

(73) Titular/es:

**ALMIRALL S.A. (100.0%)**
**Ronda del General Mitre, 151**
**08022 Barcelona, ES**

(72) Inventor/es:

**APARICI VIRGILI, MONICA;**
**CALBET MURTRO, MARTA;**
**MIRALPEIX GUELL, MONTSERRAT;**
**GAVALDA MONEDERO, AMADEU y**
**PUIG DURAN, CARLOS**

(74) Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 727 526 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).

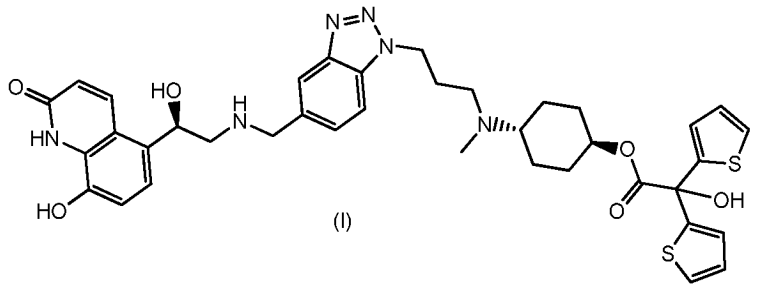
## DESCRIPCIÓN

Combinaciones que comprenden compuestos MABA y corticosteroides

La presente invención se refiere a una combinación de dos o más sustancias farmacéuticamente activas para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias. En particular, la presente invención se refiere a una combinación de un corticosteroide seleccionado entre furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona con un compuesto que tiene una actividad dual de antagonista muscarínico y agonista β2 adrenérgico (MABA), tal como se define en las presentes reivindicaciones.

### Antecedentes de la invención

En los documentos WO 2013/068552 y WO 2013/068554 se describe el hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo. Tiene la estructura que se muestra a continuación.




(I)

El compuesto de fórmula (I) es un potente antagonista muscarínico-agonista β2 (MABA) de acción dual previsto para su administración por inhalación para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en especial, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), actualmente en ensayos clínicos.

Los documentos WO2013/068552 y WO2013/068554 desvelan que los MABA pueden usarse en combinación con corticosteroides en el tratamiento de enfermedades respiratorias, preferentemente, asma y EPOC.

### Descripción de la invención

Sorprendentemente, se puede observar un inesperado efecto terapéutico beneficioso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias si se usa un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento con uno o más corticosteroides seleccionados de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En particular, la combinación de un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona produce una inhibición significativamente superior de la secreción de interleucina-8 (IL-8), que está asociada con enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, en comparación con la obtenida con solo el corticosteroide.

Por tanto, la presente invención proporciona una combinación que comprende (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona y (b) un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual que es hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la combinación de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con las actividades duales del receptor muscarínico y el receptor β2 adrenérgico (por ejemplo, enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales, tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

También se proporciona un producto, un kit de partes o un envase que comprende (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona y (b) un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual de fórmula (I), como una preparación combinada para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad respiratoria tal como se ha definido anteriormente.

**Descripción detallada de la invención.**

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesita.

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

(a) prevenir que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
(b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
(c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o
(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

La frase "enfermedad o afección asociada con actividades de receptor muscarínico y de receptor β2 adrenérgico" incluye todas las patologías y/o afecciones que se reconocen actualmente o que se encuentren en el futuro, como asociadas con la actividad tanto del receptor muscarínico como del receptor β2 adrenérgico. Dichas patologías incluyen enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema). así como trastornos neurológicos y trastornos cardiacos. También se sabe que la actividad del receptor β2 adrenérgico está asociada con el parto prematuro (véase la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 98/09632), glaucoma y algunos tipos de inflamación (véanse la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 99/30703 y la solicitud de patente con número de publicación EP 1 078 629).

Por otro lado, la actividad del receptor M3 está asociada con trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome de intestino irritable (IBS) (véase, por ejemplo, el documento US5397800), úlceras gastrointestinales (GI), colitis espástica (véase, por ejemplo, el documento US 4556653); trastornos del tracto urinario tales como incontinencia urinaria (véase, por ejemplo, J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), polaquiuria; mareo y bradicardia sinusal por estimulación vagal.

Los compuestos como se definen en el presente documento pueden existir en las formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los ejemplos de formas de solvato incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención en asociación con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. En la presente invención, está específicamente contemplado que una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos definidos en el presente documento, tal como un hidrato.

Además, en la presente invención está específicamente contemplado que más de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos definidos en el presente documento, tal como un dihidrato. Adicionalmente, en la presente invención está específicamente contemplado que menos de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos que se definen en el presente documento, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos se contemplan como solvatos de compuestos que retienen la eficacia biológica de la forma no solvatada de los compuestos.

La enfermedad o afección respiratoria a tratar con las formulaciones relacionada con la presente invención es típicamente asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis, en particular, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden proceder de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Las sales procedentes de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido 1,5-nafthalendisulfónico) y

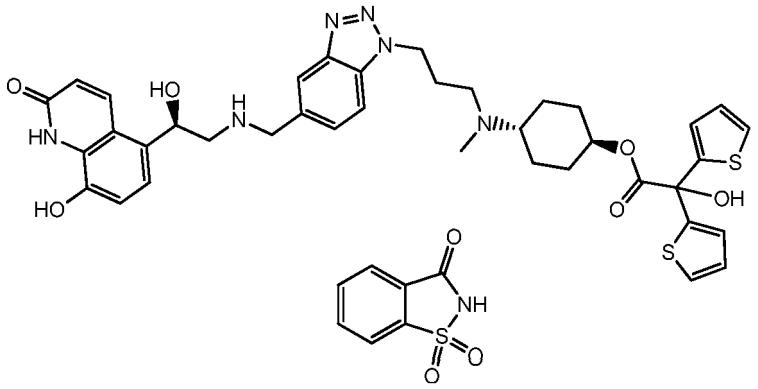
trifenil acético.

Sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferroso, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio y zinc.

Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen derivados de sulfimida, tales como, sulfimida benzoica (también conocida como sacarina), 1,1-dióxido de tieno[2,3-d]isotiazol-3(2H)-ona y 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

Normalmente, el compuesto de fórmula (I), en el producto de combinación de la presente invención, se administra en la forma de una sal procedente de un derivado de sulfimida farmacéuticamente aceptable, tal como, sulfimida benzoica (también conocida como sacarina), 1,1-dióxido de tieno[2,3-d]isotiazol-3(2H)-ona y 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona o de ácidos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácido cítrico, láctico, múcico, ácido L-tartárico, pantoténico, glucurónico, lactobiónico, glucónico, 1-hidroxi-2-naftoico, mandélico, málico, metanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2-sulfónico, (1S)-canfor-10-sulfónico. Se prefieren particularmente las sales procedentes de sulfimida benzoica (sacarina).

Las sales procedentes de sacarina (sulfimida benzoica) son normalmente sacarinato o disacarinato y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El compuesto MABA de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo se administra preferentemente en la forma de una sal de sacarinato (es decir, sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo) que tiene la siguiente estructura química:




Normalmente, la combinación contiene los principios activos (a) y (b) que forman parte de una única composición farmacéutica.

También se proporciona un producto que comprende (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona y (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal.

Normalmente, el producto es para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis en un paciente humano o animal.

Se relaciona con la presente invención el uso de (a) un corticosteroide seleccionado entre furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona y (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria de este tipo en un paciente humano o animal.

Se relaciona con la presente invención el uso de (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento, para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para el tratamiento de una enfermedad respiratoria de

este tipo en un paciente humano o animal.

Se relaciona con la presente invención el uso de (a) un corticosteroide seleccionado entre furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria de este tipo en un paciente humano o animal mediante coadministración simultánea, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para el tratamiento de una enfermedad respiratoria de este tipo.

La invención proporciona adicionalmente (a) un corticosteroide seleccionado entre furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (b) un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria de este tipo.

La invención proporciona adicionalmente una combinación de la invención para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria de este tipo.

Normalmente, dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial y rinitis, seleccionada preferentemente entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Preferentemente dicho paciente es un ser humano.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona y (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento en asociación con (c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un kit de partes que comprende (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona, para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a dicha enfermedad respiratoria.

Se proporciona adicionalmente un envase que comprende (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento y (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria de este tipo.

Se proporciona adicionalmente una combinación, producto, kit de partes o envase tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento en donde dicha combinación, producto, kit de partes o envase comprende adicionalmente (c) otro compuesto activo seleccionado de: (i) inhibidores de PDE IV, (ii) antagonistas de leucotrieno D4, (iii) inhibidores de EGFR-cinasa, (iv) inhibidores de p38 cinasa, (iv) inhibidores de JAK y (v) agonistas del receptor NK1 para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

Una realización de la presente invención es que la combinación, producto, kit de partes o envase comprenda (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento y (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona, como los únicos compuestos activos.

También es una realización de la presente invención el uso de (b) un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento y (a) un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona sin cualquier otro compuesto activo para la preparación de un medicamento para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se ha definido anteriormente.

El corticosteroide se selecciona de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En algunos casos, los corticosteroides pueden producirse en forma de sus hidratos.

Una realización particularmente preferente de la presente invención es una combinación de sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-

benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo con un corticosteroide que se selecciona de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

De acuerdo con otra realización de la invención, el corticosteroide es furoato de mometasona.

De acuerdo con otra realización de la invención, el corticosteroide es propionato de fluticasona.

De acuerdo con otra realización de la invención, el corticosteroide es furoato de fluticasona.

En una ejecución alternativa, la invención consiste en un kit de partes que comprende un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en particular, para el tratamiento del asma o EPOC.

La presente invención también puede ejecutarse en forma de un envase que comprende un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento y un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en particular, para el tratamiento del asma o EPOC.

También es un objeto de la presente invención un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en particular, para el tratamiento del asma o EPOC.

También es un objeto de la presente invención el uso de un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual de la invención para la preparación de un medicamento, para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en particular, para el tratamiento del asma o EPOC.

También se desvela un método de tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad patológica asociada con las actividades tanto antagonistas del receptor muscarínico como agonistas del receptor β2 adrenérgico, en particular, para el tratamiento de enfermedades respiratorias (tales como, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis), parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardíacos, inflamación y trastornos gastrointestinales, más preferentemente, enfermedad respiratoria, tal como asma o EPOC, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento y un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En algunos casos, los corticosteroides pueden producirse en forma de sus hidratos.

El corticosteroide se selecciona de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

Una realización preferente es la combinación de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con propionato de fluticasona y la combinación de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con furoato de fluticasona y también una combinación de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con furoato de mometasona.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que son conocidas por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de EGFR cinasa, inhibidores de p38 cinasa, inhibidores de JAK y/o antagonistas del receptor NK1.

También se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con las actividades duales del receptor muscarínico y el receptor β2 adrenérgico (por ejemplo, enfermedad respiratoria, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales, tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero, una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) con uno o más agentes terapéuticos distintos.

Son ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados para su uso en las combinaciones de la invención el dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofimilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida (D-4418), clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil-sulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolin-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-nafthiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluroromet oxifenil)ciclohexan1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, CDC-801 y 5(S)-[3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903).

Son ejemplos de antagonistas de LTD4 adecuados para su uso en las combinaciones de la invención tomelukast, ibudilast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)-propoxi]-2-propil-fenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)-benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]benzil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida y ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico.

Son ejemplos de inhibidores adecuados de EGFR cinasa adecuados para su uso en las combinaciones de la invención palifermina, cetuximab, gefitinib, repifermina, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Son ejemplos de inhibidores de p38 cinasa adecuados para su uso en las combinaciones de la invención edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(*terc*-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin. Pharmacol. Ther. 2004, 75(2): Abst PII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108 (17, Supl. 4): Abst 882.

Son ejemplos de inhibidores de JAK para su uso en las combinaciones de la invención los inhibidores de Janus cinasa (JAK), tales como citrato de 3-[4(R)-metil-3(R)-[N-metil-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (tofacitinib), ASP-015K, JTE-052, fosfato de 3(R)-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1 H-pirazol-1-il]propanonitrilo (Ruxolitinib), 5-cloro-N2-[1(S)-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (AZD-1480), 2-[1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo (Baricitinib) y diclorhidrato de N-(cianometil)-4-[2-[4-(4-morfolinil)fenilamino]-pirimidin-4-il]benzamida (Momelotinib).

Son ejemplos de antagonistas de receptores NK1 adecuados para su uso en las combinaciones de la invención el besilato de nolpitantio, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonilasparaginil-serina, C-1.7-O-3.1 lactona, N-bencil-N-metilamida de 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, sal del ácido 3-[2(R)-[1(RH3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfínico y bis(N-metil-D-glucamina); sal del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfínico y 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2), clorhidrato de 2(S)-óxido de 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J 2003, 22 (Supl. 45): Abst P2664.

Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de cualquier trastorno que esté asociado con actividades tanto de receptores muscarínicos como de receptores β2 adrenérgicos.

Son ejemplos preferidos de dichos trastornos aquellas enfermedades respiratorias, en las que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis, preferentemente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada,

dependiendo de la naturaleza del trastorno que se vaya a tratar, por ejemplo, por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de rápida disolución, pastillas para chupar, etc.); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles, etc.); mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o mediante inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista muscarínico - agonista de β2 dual de la invención, el corticosteroide y cualquier otro compuesto activo opcional, pueden administrarse junto con la misma composición farmacéutica o en composiciones distintas previstas para su administración por separado, simultánea, concurrente o secuencial por la misma o una vía distinta.

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende el antagonista muscarínico - agonista de β2 dual tal como se define en el presente documento junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se ha definido anteriormente. Otra ejecución de la presente invención consiste en un envase que comprende el antagonista muscarínico -agonista de β2 dual tal como se define en el presente documento y un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se ha definido anteriormente.

En una realización preferente de la invención los compuestos activos en la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de suministro común, en donde pueden formularse en la misma o en distintas composiciones farmacéuticas.

En la realización más preferente el antagonista muscarínico -agonista de β2 dual tal como se define en el presente documento y el corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y se administran mediante inhalación a través de un dispositivo de suministro común.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable son adecuadas para su administración mediante inhalación y pueden comprender adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos distintos, como se define en el presente documento. Sin embargo, cualquier otra forma de aplicación tópica, parenteral u oral es posible. La aplicación de formas farmacéuticas inhaladas materializa la forma de aplicación preferente, especialmente en la terapia de enfermedades o trastornos del pulmón.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los principios activos con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como una embolada, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá, en general, en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente saborizante o colorante.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para la preparación de formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos portadores incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Un comprimido se puede crear por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclado de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubrificante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, cualquier encapsulación habitual es adecuada, por ejemplo,

mediante el uso de los portadores anteriormente mencionados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición se encuentra en forma de una cápsula de gelatina blanda, puede tomarse en consideración cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para la preparación de dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones en polvo seco para su administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen, en general, una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia de vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Como alternativa, los principios activos pueden presentarse sin excipientes.

El vehículo para una composición farmacéutica en forma de un polvo seco se selecciona típicamente de almidón o un azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa o glucosa. Se prefiere la lactosa.

Pueden encontrarse portadores adecuados adicionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa., 2000.

Las composiciones farmacéuticas para su inhalación se suministran con la ayuda de inhaladores, tales como inhaladores de polvo seco, aerosoles o nebulizadores. El inhalador se configura normalmente para suministrar, cuando se acciona, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos distintos, como se define en el presente documento.

El envasado del compuesto de la invención en el inhalador puede ser adecuado para el suministro de dosis unitarias o multidosis. En el caso de un suministro multidosis, el compuesto de la invención puede medirse previamente o medirse cuando se usa. Los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: (a) monodosis, (b) dosis unitaria múltiple y (c) dispositivos multidosis.

Para inhaladores del primer tipo (a), las monodosis se han pesado por el fabricante en recipientes pequeños, que son en su mayoría cápsulas de gelatina dura. Se tiene que tomar una cápsula de una caja o recipiente separado e insertarse en un área de receptáculo del inhalador. A continuación, se tiene que abrir o perforar la cápsula con agujas u hojas de corte para permitir que parte de la corriente de aire inspiratoria pase a través de la cápsula para el arrastre del polvo o para descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de fuerza centrífuga durante su inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada tiene que retirarse nuevamente del inhalador. En su mayoría, el desmontaje del inhalador es necesario para insertar y retirar la cápsula, lo que es una operación que puede resultar complicada y engorrosa para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) escasa protección frente a absorción de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas se hayan expuesto previamente a humedad relativa extrema, lo que provoca la fragmentación o entalladura y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para un número de inhalador de cápsulas, se ha dado a conocer una expulsión incompleta.

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un cargador a partir del cual se pueden transferir cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, tal como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen cargadores giratorios con cámaras de cápsulas que pueden ponerse en línea con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO 91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo de inhaladores de dosificación unitaria múltiple (b) junto con inhaladores de blísteres, que tiene un número limitado de dosis unitarias en el suministro de un disco o sobre una tira.

Los inhaladores de blísteres proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene mediante perforación de la cubierta así como la lámina del blíster o retirando la lámina de cubertura. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, el número de dosis puede aumentarse, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son a menudo desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir los bolsillos del blíster.

Los dispositivos multidosis (c) no contienen cantidades medidas previamente del polvo que contiene el medicamento. Consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medición de dosis que ha de accionarse por el paciente. El recipiente porta múltiples dosis que se aíslan individualmente del volumen de polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, incluidas membranas (por ejemplo, documento EP0069715) o discos giratorios (por ejemplo, documento GB 2041763; documento EP 0424790; documento DE 4239402 y documento EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, documento EP 0166294; documento GB 2165159 y documento WO 92/09322) y troncos giratorios (por ejemplo, documento WO 92/00771), todos con cavidades que deben rellenarse con polvo del recipiente. Otros dispositivos multi dosis tienen émbolos de medición con un rebaje local o circunferencial para desplazar un determinado volumen de polvo desde el recipiente a una cámara de suministro a un conducto de aire (por ejemplo, documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928) o deslizadores de medición tales como el Novolizer SD2FL (ejemplo, Sofotec), también conocido como Genuair®, descritos en los documentos WO 97/00703, WO 03/000325 y WO2006/008027 y en Greguletz et al., Am.

J. Respir. Crit. Care Med., 2009, 179,:A4578; H. Chrystyn et al., Int. J. Clinical Practice, 66, 3, 309-317, 2012 y H. Magnussen et al. Respiratory Medicine (2009) 103, 1832-1837.

La medición de dosis reproducible es una de las mayores preocupaciones para los dispositivos multi dosis.

La formulación de polvo tiene que mostrar propiedades de flujo buenas y estables, puesto que la carga de las copas o cavidades de medición de dosis está en gran parte bajo la influencia de la fuerza de la gravedad. Para inhaladores de única dosis recargada y dosis unitaria múltiple, la precisión de la medición de la dosis y reproducibilidad se puede garantizar por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores multi dosis, puede contener una cantidad de dosis muy superior, mientras que la cantidad de manipulaciones para preparar una dosis es generalmente inferior.

Debido a que la corriente de aire inspiratoria en dispositivos multi dosis es a menudo directamente a través de la cavidad de medición de dosis y puesto que los sistemas de dosis rígidos y masivos de inhaladores multi dosis no se pueden agitar por esta corriente de aire inspiratoria, la masa de polvo se ve atrapada simplemente desde la cavidad y se obtiene una pequeña desaglomeración durante su descarga.

Como consecuencia, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multi dosis, debe minimizarse la adhesión de polvo sobre las paredes interiores de los conductos de aire y los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes, sin afectar a las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores multi dosis tienen recipientes de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de que se haya tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores de multi dosis semipermanente con recipientes de fármaco desechables, los requisitos para evitar la acumulación de fármaco son incluso más estrictos.

En otra realización, la combinación de la presente invención también se puede administrar a través de inhaladores de polvo seco de monodosis, tales como los dispositivos que se describen en el documento WO 2005/113042 o en el documento EP1270034. Estos dispositivos son inhaladores de formas farmacéuticas unitarias de baja resistencia. La forma farmacéutica unitaria de la formulación en polvo seco es cápsulas fabricadas normalmente con gelatina o un polímero sintético, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también conocida como hipromelosa. Las cápsulas de hipromelosa se envasan preferentemente en un blíster. El blíster es un blíster de lámina desprendible que permite a los pacientes retirar las cápsulas almacenadas dentro del mismo sin dañarlas y optimiza la estabilidad del producto.

Los medicamentos para su administración por inhalación tienen de forma deseada un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es normalmente de 1-10 µm, preferentemente 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 µm son, en general, demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partículas, las partículas de los principios activos tal como se han producido deben reducirse de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización o técnicas de fluidos supercríticos. La fracción deseada puede separarse mediante clasificación por aire o tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

Es difícil conseguir una alta reproducibilidad de la dosis con polvos micronizados debido a su escasa fluidez y extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones en polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras que están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan en las vías respiratorias. Por tanto, se emplea, en general, un excipiente, por ejemplo un mono, di o polisacárido o alcohol de azúcar, tal como lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será normalmente muy superior al del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará normalmente presente como partículas de lactosa, preferentemente monohidrato de alfa lactosa cristalina, por ejemplo, que tiene un intervalo de tamaño de partícula promedio de 20-1000 µm, preferentemente en el intervalo de 90-150 µm. El tamaño de partícula promedio se puede medir usando técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia.

La mediana del tamaño de partícula corresponde con la media y es el diámetro en el que el 50 % en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente mayor y el otro 50 % en masa tiene un diámetro equivalente menor. De este modo, el tamaño medio de partícula se denomina en general en la técnica como d50 equivalente. La distribución del tamaño de partícula alrededor puede afectar a las propiedades de flujo, la densidad aparente, etc. Por lo tanto, para la caracterización de un diámetro del tamaño de partícula, se pueden usar otros diámetros equivalentes además del d50, tales como d10 y d90. d10 es el diámetro equivalente donde el 10 % en masa de las partículas tienen un diámetro menor (y, de este modo, el 90 % restante son más gruesas). d90 es el diámetro equivalente donde el 90 % en masa de las partículas tienen un tamaño menor. En una realización, las partículas de lactosa para su uso en formulaciones de la invención tienen un d10 de 90 - 160 µm, un d50 de 170 - 270 µm y un d90 de 290 - 400 µm. Los valores d10, d50 y d90 se pueden medir usando técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia.

Los materiales de lactosa adecuados para su uso en la presente invención están disponibles en el mercado, por ejemplo, de DMV International (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003 o una mezcla de los mismos), Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Inhalac 120, Inhalac 230, Capsulac 60 INH, Sorbolac 400 o una mezcla de los

mismos) y Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300 y Lactohale 100-300 o una mezcla de los mismos).

En otra realización, el vehículo usado puede estar en forma de una mezcla de distintos tipos de vehículo que tienen distintos tamaños de partícula. Por ejemplo, puede estar presente en la formulación una mezcla de un vehículo fino y un vehículo grueso, en donde el tamaño medio de partícula del vehículo fino es inferior al tamaño medio de partícula del vehículo grueso. Preferentemente, el vehículo fino puede tener un intervalo de tamaño medio de partícula de 1 - 50 µm, preferentemente de 2 - 20 µm, más preferentemente, de 5 - 15 µm. El vehículo grueso puede tener un intervalo de tamaño medio de partícula de 20 - 1000 µm, preferentemente, de 50-500 µm, más preferentemente, de 90-400 µm, siendo el más preferente, de 150-300 µm. El contenido del vehículo fino con respecto al vehículo grueso puede variar del 1 % al 10 %, preferentemente, del 3 % al 6 %, por ejemplo, 5 %, en peso del vehículo grueso total.

En una realización, las partículas de lactosa para su uso en las formulaciones de la invención son una mezcla de lactosa gruesa que tiene un d10 de 90 - 160 µm, un d50 de 170 - 270 µm y un d90 de 290 - 400 µm y una lactosa fina que tiene un d10 de 2 - 4 µm, un d50 de 7 - 10 µm y un d90 de 15 - 24 µm.

La relación en peso entre las partículas de lactosa y los principios activos dependerá del dispositivo inhalador usado, pero normalmente es, por ejemplo, de 10:1 a 50.000:1, por ejemplo, de 20:1 a 10.000:1, por ejemplo, 40-5.000:1.

Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención también se pueden administrar en nebulizadores, inhaladores de dosis medida y aerosoles que funcionan mediante gases propulsores o mediante los denominados atomizadores, a través de los cuales pueden pulverizarse las soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión, de modo que se produce un nebulizado de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar completamente el uso de gases propulsores. Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente PCT n.º WO 91/14468 y en la solicitud de patente internacional n.º WO 97/12687.

Las composiciones en pulverizador para su suministro tópico al pulmón mediante inhalación pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados mediante envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para su inhalación pueden ser o bien una suspensión o bien una solución y contienen, en general, los principios activos y un propulsor adecuado, tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular, hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, en especial, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado como propulsor. La composición de aerosol puede estar libre de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas se retendrán, en general, en un cartucho (por ejemplo, un cartucho de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula de medición) e insertado en un accionador dotado de una boquilla.

Las composiciones de aerosol presurizadas se cargarán, en general, en cartuchos dotados de una válvula, en especial, una válvula de medición. Los cartuchos pueden revestirse opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarbono, tal como se describe en el documento WO96/32150. Los cartuchos se insertarán en un accionador adaptado para administración bucal.

Las composiciones típicas para administración nasal incluyen aquellas mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte, tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de viscosidad que pueden administrarse por una bomba nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o se encuentran en forma de un emplasto, parche o membrana medicado.

Preferentemente, la composición se encuentra en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una única dosis.

Cada unidad de dosificación contiene de forma adecuada de 1 µg a 1000 µg de un compuesto antagonista muscarínico + agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 10 µg a 1000 µg de un corticosteroide seleccionado de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona de acuerdo con la invención.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo del principio activo en particular, la vía de administración, el sujeto que se someta a tratamiento y el trastorno o la enfermedad concreta que se esté tratando.

Los principios activos se pueden administrar desde 1 hasta 6 veces al día, suficiente para mostrar la actividad deseada.

Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día.

Las proporciones en las que pueden usarse (a) el corticosteroide y (b) el antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual de acuerdo con la invención son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en forma de sus sales o solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las relaciones de peso, que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención, varían basándose en los distintos pesos moleculares de las diversas formas de sal.

Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener (a) el corticosteroide y (b) el antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento en una relación en peso de (b):(a) que varía de 1:100 a 1.000:1, preferentemente de 1:50 a 500:1.

Se contempla que todos los agentes activos se administrarán al mismo tiempo o muy cerca en el tiempo. Como alternativa, pueden tomarse uno o dos principios activos por la mañana y los otros al final del día. O en otro escenario, pueden tomarse uno o dos principios activos dos veces al día y los otros una vez al día, ya sea en el momento en que se produce una de las dosis diarias o por separado. Preferentemente, al menos dos y más preferentemente todos, los principios activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos y más preferentemente todos los principios activos se administrarán en forma de una mezcla.

Las composiciones de sustancia activa de acuerdo con la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para su inhalación suministradas con la ayuda de inhaladores, especialmente, inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. En este caso, la aplicación de composiciones inhaladas materializa la forma de aplicación preferida, especialmente, en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de formulación:
Ejemplo 1 - Polvo inhalable (Ejemplo de referencia)

| Ingrediente | Cantidad en mg |
|---|---|
| Sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo | 50 |
| Ingrediente | Cantidad en mg |
| Budesónida | 200 |
| Lactosa | 4750 |

Ejemplo 2 - Polvo inhalable

| Ingrediente | Cantidad en mg |
|---|---|
| Sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo | 50 |
| Furoato de mometasona | 200 |
| Lactosa | 4750 |

Ejemplo 3 - Polvo inhalable

| Ingrediente | Cantidad en mg |
|---|---|
| Sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo | 50 |
| Propionato de fluticasona | 150 |
| Lactosa | 4800 |

Ejemplo 4 - Polvo inhalable

| Ingrediente | Cantidad en mg |
|---|---|
| Sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo | 50 |
| Furoato de fluticasona | 150 |
| Lactosa | 4800 |

Ejemplo 5 - Aerosol

| Ingrediente | % en peso |
|---|---|
| Sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo | 0,25 |
| Propionato de fluticasona | 0,40 |
| Miristato de isopropilo | 0,10 |
| TG 227 | hasta 100 |

Ejemplo 8 - Aerosol

| Ingrediente | % en peso |
|---|---|
| Sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo | 0,25 |
| Furoato de mometasona | 0,40 |
| Miristato de isopropilo | 0,10 |
| TG 227 | hasta 100 |

**Actividad farmacológica**

Sorprendentemente, se puede observar un inesperado efecto terapéutico beneficioso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias si se usa un compuesto M3 antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en el presente documento con uno o más corticosteroides.

En particular, la combinación del compuesto MABA de la presente invención (Cpt2) con un corticosteroide tal como fluticasona o mometasona produce efectos significativamente más antiinflamatorios en la inhibición de secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica cuando se compara con el corticosteroide correspondiente solo.

Como consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, que las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes.

**Materiales y métodos**

Se incluyeron 5 sujetos sanos para los experimentos con leucocitos. Se realizaron ensayos de función pulmonar (espirometría forzada) y mediciones de gas en sangre arterial durante los días antes de la muestra.

Se aislaron neutrófilos de sangre periférica de voluntarios sanos de acuerdo con los procedimientos estándar establecidos en el laboratorio (Milara J et al., Respiration 2012; 83, 147-158).

Los neutrófilos aislados se incubaron con distintos fármacos (compuesto MABA, mometasona o fluticasona) o vehículo durante 30 minutos antes de su incubación con LPS (1 mcg/ml) (Lipopolisacárido, un estímulo representativo como mediador inflamatorio) durante 6 horas en condiciones de cultivo celular estándar (37 °C y 5 % de $CO_2$). Se recogieron los sobrenadantes para medir la IL-8 (el marcador inflamatorio).

Se determinó la IL-8 (Interleucina-8) mediante ELISA de acuerdo con el procedimiento estándar.

Se presentaron los datos como media±EEM (véase la fig. 1 y la fig. 2). Se llevó a cabo el análisis estadístico de los resultados mediante análisis de varianza (ANOVA) seguido de prueba de Bonferroni, mediante la prueba de la t de Student o mediante ensayos no paramétricos, según sea adecuado (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, EE. UU.). Se aceptó la significancia cuando $P < 0,05$.

**<u>Resultados</u>**

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1 y 2 y en las Figuras 1 y 2.

TABLA 1 - Efectos de Cpt 2 y su combinación con mometasona en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica procedentes de sujetos sanos (5 voluntarios, ensayadas por triplicado)

| **Compuesto** | **% de inhibición de secreción de IL-8** |
|---|---|
| Vehículo | |
| Cpt 2 (0,01 nM) | 4,17 |
| Mometasona (0,01 nM) | 2,85 |
| Cpt 2 (0,01 nM) + Mometasona (0,01 nM) (calculado) | 7,02 |
| Cpt2 (0,01 nM) + Mometasona (0,01 nM) (medido) | 24,11# |
| # p <0,005 frente a Cpt 2 y mometasona | |

Como puede observarse claramente a partir de la Tabla 1 y la figura 1, la combinación de mometasona con Cpt2 (el compuesto MABA de la presente invención) produce efectos sinérgicos en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica en comparación con el componente correspondiente solo.

Cuando el Cpt 2 está asociado con mometasona, la inhibición es superior que la obtenida mediante mometasona sola o por el Cpt2 solo. Además, la diferencia en la inhibición es estadísticamente significativa (24,11 % frente a 2,85 % cuando se comparó con mometasona y 24,11 % frente a 4,17 %, cuando se comparó con Cpt 2 solo). Este efecto inhibidor provocado por la asociación del compuesto MABA con mometasona es significativamente superior cuando se comparó con el efecto aditivo calculado de ambos compuestos.

TABLA 2 - Efectos de Cpt 2 y su combinación con fluticasona en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica procedentes de sujetos sanos (5 voluntarios, ensayadas por triplicado)

| Compuesto | % de inhibición del efecto antiinflamatorio |
|---|---|
| Vehículo | |
| Cpt 2 (0,01 nM) | 4,17 |
| Fluticasona (0,1 nM) | 10,18 |
| Cpt 2 (0,01 nM) + Fluticasona (0,1 nM) (calculado) | 14,35 |
| Cpt2 (0,01 nM) + Fluticasona (0,1 nM) (medido) | 24,57*#, |
| * p<0,05 frente a Fluticasona, # p <0,005 frente a Cpt2 | |

Como puede observarse claramente a partir de la Tabla 2 y la figura 2, la combinación de fluticasona con el compuesto MABA de la presente invención produce efectos sinérgicos en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica cuando se comparó con el componente correspondiente solo.

Cuando el Cpt 2 está asociado con fluticasona, la inhibición es superior que la obtenida mediante fluticasona sola o por el Cpt2 solo. Además, la diferencia en la inhibición es estadísticamente significativa (24,57 % frente a 10,18 % cuando se comparó con fluticasona y 24,57 % frente a 4,17 %, cuando se comparó con Cpt 2 solo). Este efecto inhibidor provocado por la asociación del compuesto MABA con fluticasona es significativamente superior cuando se comparó con el efecto aditivo calculado de ambos compuestos.

**Breve descripción de las figuras**

La Fig.1 muestra los efectos del Cpt 2 y su combinación con mometasona en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica procedente de sujetos sanos.

La Fig. 2 muestra los efectos del Cpt 2 y su combinación con fluticasona en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica procedente de sujetos sanos.

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación que comprende (a) un corticosteroide, que se selecciona de furoato de mometasona, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona y (b) un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual, que es hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual es sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}(metil)amino]ciclohexilo o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los principios activos (a) y (b) forman parte de una única composición farmacéutica.

4. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente (c) otro compuesto activo seleccionado de: (i) inhibidores de PDE IV, (ii) antagonistas de leucotrieno D4, (iii) inhibidores de EGFR-cinasa, (iv) inhibidores de p38 cinasa, (v) inhibidores de JAK y (vi) agonistas del receptor NK1.

5. Un producto que comprende (a) un corticosteroide tal como se define en la reivindicación 1 y (b) un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en la reivindicación 1 o 2 en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que se selecciona entre asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial y rinitis.

6. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

7. Un producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende adicionalmente un compuesto activo (c) tal como se define en la reivindicación 4.

8. Un envase que comprende (b) un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en la reivindicación 1 o 2 y (a) un corticosteroide tal como se define en la reivindicación 1 para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se define en la reivindicación 5 o 6.

9. Un envase para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un compuesto activo (c) tal como se define en la reivindicación 4.

10. Un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en la reivindicación 1 o 2 para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un corticosteroide tal como se define en la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se define en la reivindicación 5 o 6.

11. Un corticosteroide como se define en la reivindicación 1 para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un compuesto antagonista muscarínico - agonista β2 adrenérgico dual tal como se define en la reivindicación 1 o 2 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se define en la reivindicación 5 o 6.

12. Una combinación tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria tal como se define en la reivindicación 5 o 6.

Fig. 1 Efectos del Cpt. 2 y su combinación con mometasona en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica procedentes de sujetos sanos

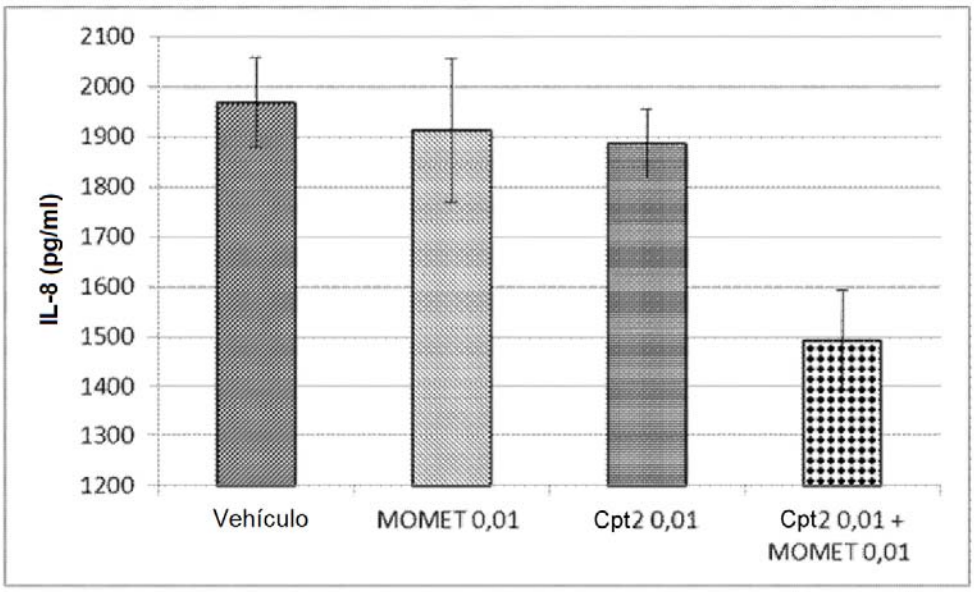
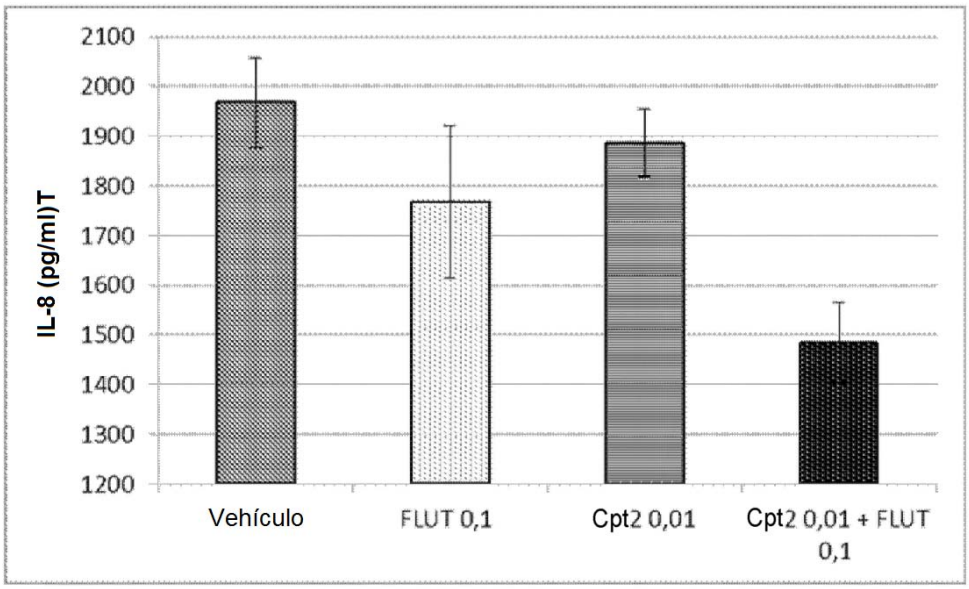



Fig. 2 Efectos del Cpt. 2 y su combinación con fluticasona en la inhibición de la secreción de IL-8 inducida por LPS en neutrófilos de sangre periférica procedentes de sujetos sanos