

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 979**

51 Int. Cl.:

A61K 31/402 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2005** **E 10164976 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** **EP 2228064**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene glicopirrolato y un agonista de receptores adrenérgicos beta-2**

30 Prioridad:

18.05.2004 GB 0411056

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

28.07.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 775 979 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

Composición farmacéutica que contiene glicopirrolato y un agonista de receptores adrenérgicos beta-2

5 Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y a su uso como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

10 Cydulka et al, *Annals of Emergency Medicine*, volumen 25, abril de 1995, páginas 470-473 describe el tratamiento de pacientes que tienen exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con glicopirrolato nebulizado y albuterol nebulizado.

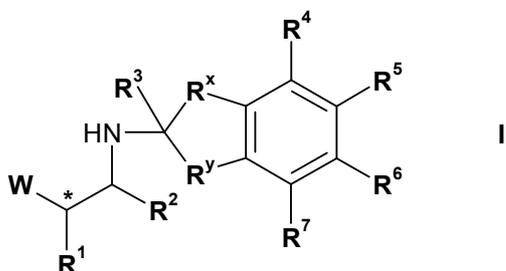
Tzelepis et al, *European Respiratory Journal*, 1996, 9, páginas 100-103 describe el tratamiento de pacientes que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica con glicopirrolato nebulizado y albuterol nebulizado.

15 En un aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende, por separado o juntos

(A) glicopirrolato; y

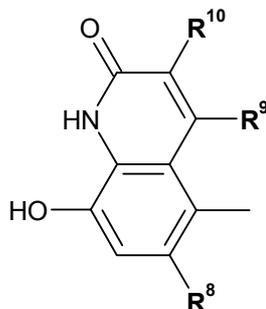
(B) un compuesto de fórmula I

20



en forma libre o de sal o solvato, en donde

25 W es un grupo de fórmula



30 en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H, R¹ es OH, R² y R³ son cada uno H, R^x y R^y son ambos -CH₂-, R⁴ y R⁷ son cada uno H y R⁵ y R⁶ son cada uno CH₃CH₂-;

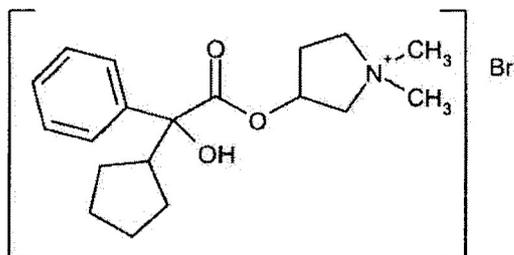
para la administración simultánea, secuencial o separada en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) tal como se definió anteriormente en esta memoria y (B) tal como se definió anteriormente en esta memoria, opcionalmente junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

40 Preferiblemente, la relación molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300, por ejemplo 50:1 a 1 :100, especialmente de 10:1 a 1:20, y más especialmente de 3:1 a 1:7.

(A) El glicopirrolato es un agente antimuscarínico conocido. Más específicamente, inhibe la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos M3 inhibiendo con ello la broncoconstricción.

El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, acetato de difenilo o acetato de trifenilo, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. Su sal de bromuro, a saber, bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tiene la siguiente fórmula estructural



10 y se puede preparar utilizando los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos US 2956062.

El glicopirrolato tiene dos centros estereogénicos y, por lo tanto, existe en cuatro formas isoméricas, a saber bromuro de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tal como se describe en las memorias descriptivas de patente de los Estados Unidos US 6307060 y US 6.613.795. La presente invención abarca el uso de una o más de estas formas isoméricas, especialmente el isómero, el isómero 3R, 2'R o el isómero, por lo que incluye enantiómeros individuales o racematos, especialmente el racemato (3S, 2'R/2S, 3'R).

(B) es un compuesto de fórmula I tal como se define antes en esta memoria. Compuestos de esta fórmula poseen actividad agonista de receptores adrenérgicos beta-2. Comúnmente tienen un inicio de acción rápido y tienen una acción estimulante prolongada sobre el receptor adrenérgico β_2 , por ejemplo, hasta 24 horas o más.

El compuesto de fórmula I en forma libre o de sal o solvato se puede preparar utilizando los procedimientos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 2000/075114, WO 2003/076387, WO 2004/076422 o WO 2004/087668.

25 El compuesto de fórmula I en forma libre puede convertirse en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. El compuesto en forma libre o de sal se puede obtener en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la cristalización. El compuesto de fórmula I puede recuperarse de mezclas de reacción y purificarse de manera convencional. Los isómeros, tales como los enantiómeros, pueden obtenerse de manera convencional, p. ej., por cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida correspondientemente sustituidos de manera asimétrica, p. ej., ópticamente activos.

30 Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxialifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos, tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse mediante procedimientos conocidos de formación de sales. Solvatos farmacéuticamente aceptables son generalmente hidratos. Los isómeros, tales como los enantiómeros, pueden obtenerse de manera convencional, p. ej., por cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida correspondientemente sustituidos de manera asimétrica, p. ej., ópticamente activos.

45 El medicamento de la presente invención puede contener adicionalmente uno o más agentes coterapéuticos, tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes o antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en esta memoria, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de dichos fármacos.

55 Agentes coterapéuticos incluyen esteroides, agonistas de A_{2A} , antagonistas de A_{2B} , antihistamínicos, inhibidores de la caspasa, antagonistas de LTB₄, antagonistas de LTD₄, inhibidores de PDE4, mucolíticos, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (MMPi's), leucotrienos, antibióticos, antineoplásicos, péptidos, vacunas, nicotina, inhibidores de elastasa y cromoglicato de sodio.

Fármacos antiinflamatorios de este tipo incluyen esteroides, por ejemplo glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, 5 WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920, y agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroides, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248, WO 0505452. Agonistas de A_{2A} adecuados incluyen los descritos en los documentos EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 10 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083. Antagonistas de A_{2B} adecuados incluyen los descritos en los documentos WO 03/042214 y WO 02/42298. Sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen hidrocloreto de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina e hidrocloreto de fexofenadina, activastina, astemizolc, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como los descritos en los documentos WO 03/099807, WO 04/026841, JP 2004107299. Inhibidores de caspasa adecuados, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina - IP (ICE), incluyen los que se describen en la memoria descriptiva de patente canadiense 2109646, y los documentos EP 519748, EP 547 699, EP 590 650, EP 628550, EP 644 197, EP 644198, WO 93/05071, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673, WO 95/05152, 20 WO 95/35308, WO 97/22618, WO 97/22619, WO 98/41232, WO 99/06367, WO 99/65451, WO 01/119373, US 54-11985, US 5416013, US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 6054487, US 6531474, US 20030096737, GB 2.278.276, así como las descritas en las solicitudes de patente internacional WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129 y WO 03/32918. Antagonistas de LTB₄ adecuados incluyen LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y los descritos en los documentos US 5451700 y WO 04/108720. Antagonistas de LTD₄ adecuados incluyen montelukast y zafirlukast. Inhibidores de PDE4 adecuados tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAYI 9-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PDI 89659 / PD168787 (Park-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Glenmark), y los descritos en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839 and WO 04/005258, WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 4/037805, WO 04/063197, WO 04/103998 y WO 04/111044.

35 Si bien el glicopirrolato (A) es un antagonista de M₃, el medicamento de la presente invención incluye opcionalmente uno o más de otros antagonistas de M₃, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sal de tiotropio, CHF 4226 (Chiesi), o los descritos en el documento WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495, WO 04/018422 o WO 05/003090.

40 Mientras que (B) es un agonista de receptores adrenérgicos beta-2, el medicamento de la presente invención incluye opcionalmente uno o más agonistas de receptores adrenérgicos beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol y especialmente formoterol, carmoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables, compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula 1 del documento WO 04/087142, o los descritos en el documento JP 05025045, US 2002/0055651, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 45 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/24439, WO 03/725395 WO 03/42160, WO 03/91204, WO 03/42164, WO 03/99764, WO 04/11416, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108675 o WO 04/108676.

La administración del medicamento o composición farmacéutica tal como se describe anteriormente en esta memoria, es decir, con (A) y (B) en mezcla o separados, es preferiblemente por inhalación, es decir (A) y (B) están en forma inhalable. La forma inhalable del medicamento puede ser, por ejemplo, una composición atomizable tal como un aerosol que aumenta el ingrediente activo, es decir, (A) y (B) por separado o en mezcla, en solución o dispersión en un propelente, o una composición nebulizable que comprende una solución o dispersión del ingrediente activo en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico. Por ejemplo, la forma inhalable del medicamento puede ser un aerosol que comprende una 55 mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propelente, o una combinación de un aerosol que contiene (A) en solución o dispersión en un propelente con un aerosol que contiene (B) en solución o dispersión en un propelente. En otro ejemplo, la forma inhalable es una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico o acuoso/orgánico, o una combinación de una dispersión de (A) en dicho medio con una dispersión de (B) en un medio de este tipo.

60 Una composición de aerosol adecuada para uso como la forma inhalable del medicamento puede comprender el ingrediente activo en solución o dispersión en un propelente, que puede elegirse entre cualquiera de los propelentes conocidos en la técnica. Propelentes adecuados de este tipo incluyen hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, o mezclas de dos o más de hidrocarburos de este tipo, e hidrocarburos halogenados sustituidos, por ejemplo metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos o ciclobutanos sustituidos con cloro y/o flúor, tales como

diclorodifluorometano (CFC 12), triclorofluorometano (CFC11), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (CFC114) o, en particular, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227), o mezclas de dos o más de hidrocarburos sustituidos con halógeno de este tipo. En los casos en los que el ingrediente activo está presente en suspensión en el propelente, es decir, en los casos en los que está presente en forma de partículas dispersas en el propelente, la composición de aerosol también puede contener un lubricante y un tensioactivo, que pueden elegirse de los lubricantes y tensioactivos conocidos en la técnica. Otras composiciones de aerosol adecuadas incluyen composiciones de aerosol libres de tensioactivo o sustancialmente libres de tensioactivo. La composición de aerosol puede contener hasta aproximadamente 5% en peso, por ejemplo 0,0001 a 5%, 0,001 a 5%, 0,001 a 3%, 0,001 a 2%, 0,001 a 1%, 0,001 a 0,1% o 0,001 a 0,01 % en peso del ingrediente activo, basado en el peso del propelente. En los casos en los que esté presente, el lubricante y el tensioactivo pueden estar en una cantidad de hasta 5% y 0,5%, respectivamente, en peso de la composición de aerosol. La composición de aerosol también puede contener un codisolvente tal como etanol en una cantidad de hasta 30% en peso de la composición, particularmente para la administración desde un dispositivo de inhalación de dosis medidas presurizado. La composición de aerosol puede contener, además, un agente conferidor de consistencia, por ejemplo, un azúcar tal como lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol o sorbitol, en una cantidad, por ejemplo, de hasta 20%, habitualmente de 0,001 a 1% en peso de la composición.

En otra realización de la invención, la forma inhalable es un polvo seco, es decir (A) y (B) están presentes en un polvo seco que comprende (A) y (B) finamente divididos, opcionalmente junto con al menos un soporte en partículas farmacéuticamente aceptable, que puede ser uno o más materiales conocidos como soportes farmacéuticamente aceptables, preferiblemente elegidos entre materiales conocidos como soportes en composiciones de inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar, tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano, manitol o sorbitol. Un soporte especialmente preferido es lactosa. El polvo seco puede estar contenido como dosis unitarias en cápsulas de, por ejemplo, gelatina o plástico, o en ampollas (p. ej., de aluminio o plástico), para su uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco, que puede ser un dispositivo de dosis única o dosis múltiple, preferiblemente en unidades de dosificación de (A) y (B) junto con el soporte en cantidades para llevar el peso total de polvo por cápsula de 5 mg a 50 mg. Alternativamente, el polvo seco puede estar contenido en un depósito en un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco por actuación.

En la forma en partículas finamente dividida del medicamento, y en la composición de aerosol en la que el ingrediente activo está presente en forma de partículas, el ingrediente activo puede tener un diámetro medio de partícula de hasta aproximadamente 10 μm , por ejemplo de 0,1 a 5 μm , preferiblemente de 1 a 5 μm . El soporte en partículas, en los casos en los que está presente, tiene generalmente un diámetro máximo de partícula de hasta 300 μm , preferiblemente de hasta 212 μm , y convenientemente tiene un diámetro medio de partícula de 40 a 100 μm , p. ej., de 50 a 75 μm . El tamaño de partícula del ingrediente activo, y el de un soporte en partículas en los casos en los que esté presente en composiciones de polvo seco, se puede reducir al nivel deseado por métodos convencionales, por ejemplo moliendo en un molino de chorro de aire, molino de bolas o molino vibrador, tamizado, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización o cristalización controlada a partir de disolventes convencionales o de medios supercríticos.

El medicamento puede ser una formulación de liberación controlada que comprende partículas finamente divididas de (A) y (B) dentro de un material de matriz hidrofóbico, p. ej., que comprende estearato de magnesio, por ejemplo tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO 01/76575.

El medicamento inhalable puede administrarse utilizando un dispositivo de inhalación adecuado para la forma inhalable, siendo este tipo de dispositivos bien conocidos en la técnica. Por consiguiente, la invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende un medicamento o composición farmacéutica tal como se describe anteriormente en esta memoria en forma inhalable tal como se describe anteriormente en esta memoria en asociación con uno o más dispositivos de inhalación. En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo de inhalación, o un paquete de dos o más dispositivos de inhalación, que contiene un medicamento o composición farmacéutica tal como se describe anteriormente en esta memoria en forma inhalable tal como se describe anteriormente en esta memoria.

En los casos en los que la forma inhalable del ingrediente activo sea una composición de aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol provisto de una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como 10 a 100 μl , p. ej., 25 a 50 μl , de la composición, es decir, un dispositivo conocido como inhalador de dosis medida. Viales de aerosol adecuados y procedimientos para contener dentro de ellos composiciones de aerosol bajo presión son bien conocidos por los expertos en la técnica de la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición de aerosol puede administrarse desde una lata recubierta, por ejemplo tal como se describe en el documento EP 0642992 A.

En los casos en los que la forma inhalable del ingrediente activo sea una dispersión acuosa, orgánica o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador manual, a veces denominado inhalador de niebla suave o aerosol suave, por ejemplo, un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm, EE. UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, p. ej., 10 a 100 μl , que los nebulizadores convencionales.

En los casos en los que la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y (B) por actuación. La formulación en polvo seco contiene preferiblemente los ingredientes activos opcionalmente junto con un diluyente o soporte, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, p. ej., estearato de magnesio. Dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados de este tipo son bien conocidos. Por ejemplo, un dispositivo adecuado para el suministro de polvo seco en forma encapsulada es el descrito en el documento US 3991761, mientras que un dispositivo MDPI adecuado es el descrito en el documento WO 97/20589.

El medicamento de la invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende una mezcla de (A) tal como se define anteriormente en esta memoria y (B) tal como se define anteriormente en esta memoria, preferiblemente junto con al menos un soporte farmacéuticamente aceptable tal como se describe anteriormente en esta memoria.

La relación molar de (A) a (B) puede ser, en general, de 100:1 a 1:300, por ejemplo, de 50:1 a 1:100 o de 20:1 a 1:50, preferiblemente de 10:1 a 1:20, más preferiblemente de 1:10, de 3:1 a 1:7 o de 2:1 a 1:2. El compuesto (A) y el compuesto (B) pueden administrarse por separado en la misma relación.

Una dosis diaria adecuada del compuesto (A), particularmente como la sal bromuro, para inhalación puede ser de 10 a 2000 µg, preferiblemente de 60 a 1000 µg, y especialmente de 80 a 800 µg, por ejemplo de 20 a 500 µg.

Una dosis diaria adecuada del compuesto (B) para inhalación puede ser de 10 µg a 2000 µg, por ejemplo de 10 a 1500 µg, de 10 a 1000 µg, preferiblemente de 20 a 800 µg, p. ej., de 20 a 600 µg o de 20 a 500 µg.

Una dosis unitaria adecuada de compuesto (A), particularmente en forma de la sal bromuro, puede ser de 10 µg a 2000 µg, preferiblemente de 60 a 1000 µg, especialmente de 80 a 800 µg, p. ej., de 20 a 500 µg.

Una dosis unitaria adecuada de compuesto (B) puede ser de 10 µg a 2000 µg, por ejemplo de 10 a 1500 µg, de 10 a 1000 µg, preferiblemente de 20 a 800 µg, p. ej., de 20 a 600 µg o de 20 a 500 µg.

Estas dosis unitarias pueden administrarse una o dos veces al día de acuerdo con las dosis diarias mencionadas anteriormente en esta memoria. Se prefiere una dosis única. La unidad precisa y la dosis diaria utilizada dependerán, por supuesto, de la afección a tratar, del paciente y de la eficiencia del dispositivo de inhalación.

En una realización preferida de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un polvo seco en una cápsula que contiene una dosis unitaria de (A) y (B), por ejemplo para inhalación de un inhalador de cápsula única, conteniendo la cápsula adecuadamente una dosis unitaria de (A), p. ej., tal como se describe anteriormente en esta memoria; y una dosis unitaria de (B), p. ej., tal como se describe anteriormente en esta memoria, junto con un soporte farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente en esta memoria, en una cantidad para llevar el peso total de polvo seco por cápsula entre 5 mg y 50 mg, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg o 50 mg.

En otra realización preferida de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un polvo seco para administración desde un depósito de un inhalador de polvo seco multidosis adaptado para suministrar, por ejemplo, 3 mg a 25 mg de polvo que contiene una dosis unitaria de (A) y (B) por actuación, por ejemplo, en los casos en los que (A) esté en forma de sal maleato, un polvo que comprende, en peso, 20 a 2000 partes, por ejemplo 60 a 1000 partes, 100 a 500 partes o 100 a 300 partes de (A); 25 a 800 partes, por ejemplo 25 a 500 partes, 50 a 400 partes o 100 a 400 partes de (B); 0,2 a 1 parte de estearato de magnesio, y 2000 a 25000 partes, p. ej., 4000 a 15000 partes o 4000 a 10000 partes de un soporte farmacéuticamente aceptable tal como se describe anteriormente en esta memoria.

En una realización preferida adicional de la invención, el medicamento de la invención es una composición farmacéutica que es un aerosol que comprende (A) y (B), p. ej., en una relación tal como se describe anteriormente en esta memoria, en un propelente tal como se describe anteriormente en esta memoria, opcionalmente junto con un tensioactivo y/o un agente conferidor de consistencia y/o un codisolvente tal como etanol tal como se describe anteriormente en esta memoria, para la administración desde un inhalador de dosis medida adaptado para suministrar una cantidad de aerosol que contiene una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B) por actuación. Por lo tanto, si, por ejemplo, el inhalador suministra la mitad de las dosis unitarias de (A) y (B) por actuación, las dosis unitarias pueden administrarse mediante dos actuaciones del inhalador.

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un kit farmacéutico que comprende (A) y (B) tal como se define anteriormente en esta memoria en formas de dosificación unitarias separadas, siendo dichas formas adecuadas

para la administración de (A) y (B) en cantidades efectivas. Un kit de este tipo comprende adecuadamente uno o más dispositivos de inhalación para la administración de (A) y (B). Por ejemplo, el kit puede comprender uno o más dispositivos de inhalación de polvo seco adaptados para suministrar polvo seco desde una cápsula, junto con cápsulas que contienen un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y cápsulas que contienen un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (B). En otro ejemplo, el kit puede comprender un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis que contiene en el depósito del mismo un polvo seco que comprende (A) y un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis que contiene en el depósito del mismo un polvo seco que comprende (B). En un ejemplo adicional, el kit puede comprender un inhalador de dosis medida que contiene un aerosol que comprende (A) en un propelente y un inhalador de dosis medida que contiene un aerosol que comprende (B) en un propelente.

Los medicamentos de la invención son ventajosos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, exhibiendo propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias altamente efectivas. Por ejemplo, es posible utilizar la terapia de combinación de la invención para reducir las dosis de (A) o (B) requeridas para un efecto terapéutico dado en comparación con las requeridas utilizando el tratamiento con (A) o (B) solo, minimizando así posiblemente efectos secundarios indeseables. Además, utilizando las combinaciones de la invención, particularmente utilizando composiciones que contienen (A) y (B), se pueden preparar medicamentos que tienen un inicio de acción rápido y una acción de larga duración. Además, utilizando dicha terapia de combinación, se pueden preparar medicamentos que den como resultado una mejora significativa en la función pulmonar. En otro aspecto, utilizando la terapia de combinación de la invención, se pueden preparar medicamentos que proporcionan un control efectivo de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, o una reducción en las exacerbaciones de este tipo de enfermedades. En un aspecto, adicional, utilizando composiciones de la invención que contienen (A) y (B), se pueden preparar medicamentos que reducen o eliminan la necesidad de tratamiento con medicamentos de rescate de acción corta, tales como salbutamol o terbutalina; por lo tanto, las composiciones de la invención que contienen (A) y (B) facilitan el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias con un solo medicamento.

El tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias de acuerdo con la invención puede ser un tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias para las cuales se puede aplicar la presente invención incluyen el asma de cualquier tipo o génesis, que incluye tanto el asma intrínseca (no alérgica) como el asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida tras una infección bacteriana. Se debe entender que el tratamiento del asma también engloba el tratamiento de sujetos, p. ej., de edad inferior a 4 o 5 años, que exhiben síntomas de sibilancia y a los cuales se les ha diagnosticado o se les puede diagnosticar como «niños con sibilancia», una categoría de pacientes establecida de gran preocupación médica y que a menudo se identifica ahora como pacientes asmáticos incipientes o de fase inicial (A efectos prácticos, se hace referencia a esta afección asmática particular como «síndrome del niño con sibilancia»).

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se pondrá de manifiesto por una menor frecuencia o gravedad del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque broncoconstrictor o asmático agudo, una mejora en la función pulmonar o una mejora en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Se puede poner de manifiesto además por un menor requerimiento de otra terapia sintomática, es decir, terapia para o dirigida a restringir o detener el ataque sintomático cuando se manifiesta, por ejemplo, antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente, en particular, en sujetos propensos a padecer "recaídas matutinas" ("morning dipping"). Las "recaídas matutinas" son un síndrome asmático reconocido, habitual para un porcentaje sustancial de asmáticos y que se caracteriza por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 de la mañana, es decir, en un momento por lo general sustancialmente distante de cualquier terapia del asma sintomática administrada previamente.

Otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se aplica la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda/adulta (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulta (ARDS), fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o pulmonar (COPD, COAD o GOLD), incluyendo bronquitis crónica y enfisema, bronquiectasias y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, en particular otra terapia farmacológica inhalada. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen la neumoconiosis (una enfermedad pulmonar inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos finos) de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tobacosis y bisinosis.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

El compuesto A1, a saber, bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio (glicopirrolato), está disponible comercialmente en forma de un racemato o se prepara utilizando los procedimientos descritos en la patente de los Estados Unidos US 2956062.

El compuesto B1, a saber, maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, se prepara utilizando los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 2000/075114.

5 Ejemplos 1-60

Se preparan cápsulas de gelatina adecuadas para uso en un inhalador de cápsulas tal como el descrito en los documentos US 3991761 y EP 1270034, conteniendo cada una de las cápsulas un polvo seco obtenido mezclando el Compuesto A1 y el Compuesto B1 que se han molido a un diámetro medio de partícula de 1 a 5 µm y lactosa monohidrato que tiene un diámetro de partícula inferior a 212 µm, siendo las cantidades como se muestran en la Tabla 1 que figura a continuación:

TABLA 1

Ejemplo	Compuesto A1 (Partes)	Compuesto B1 (Partes)	Partes de Lactosa
1	20	100	19880
2	40	100	19860
3	80	100	19820
4	100	100	19800
5	120	100	19780
6	140	100	19760
7	160	100	19740
8	180	100	19720
9	200	100	19700
10	220	100	19680
11	240	100	19660
12	300	100	19600
13	500	100	19400
14	1000	100	18900
15	2000	100	17900
16	20	100	24880
17	40	100	24860
18	80	100	24820
19	100	100	24800
20	120	100	24780
21	140	100	24760
22	160	100	34740
23	180	100	24720
24	200	100	24700
25	220	100	24680
26	240	100	24660
27	300	100	24600
28	500	100	24400
29	1000	100	23900
30	2000	100	22900
31	20	200	14780
32	40	200	14760
33	80	200	14720
34	100	200	14700
35	120	200	14680
36	140	200	14660
37	160	200	14640
38	180	200	14620
39	200	200	14600
40	220	200	14580
41	240	200	14560
42	300	200	14500
43	500	200	14300
44	1000	200	13800
45	2000	200	12800
46	20	200	24780
47	40	200	24760

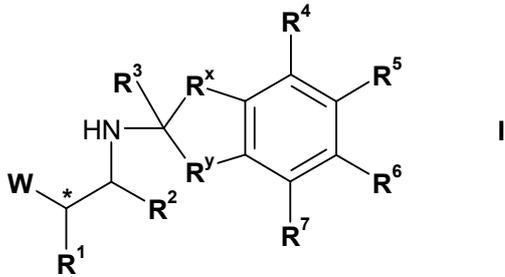
ES 2 775 979 T3

48	80	200	24720
49	100	200	24700
50	120	200	24680
51	140	200	24660
52	160	200	24640
53	180	200	24620
54	200	200	24600
55	220	200	24580
56	240	200	24560
57	300	200	24500
58	500	200	24300
59	1000	200	23800
60	2000	200	22800

REIVINDICACIONES

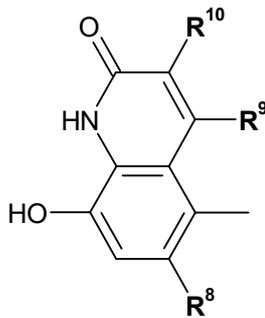
1. Un medicamento que comprende, por separado o juntos,

- 5 (A) glicopirrolato; y
 (B) un compuesto de fórmula I



10 en forma libre o de sal o solvato, en donde

W es un grupo de fórmula



15 en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H, R¹ es OH, R² y R³ son cada uno H, R^x y R^y son ambos -CH₂-, R⁴ y R⁷ son cada uno H y R⁵ y R⁶ son cada uno CH₃CH₂;

20 para la administración simultánea, secuencial o separada en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

2. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que es una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades eficaces de (A) y (B), opcionalmente junto con al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

3. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el glicopirrolato está presente como su sal bromuro.

4. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el glicopirrolato es un racemato.

30 5. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el glicopirrolato es un enantiómero único.

6. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde glicopirrolato es bromuro de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio o bromuro de (3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

35 7. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que (B) es maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

40 8. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que (B) está en forma de sal, por adición, siendo la sal por adición una sal de un ácido inorgánico seleccionado de ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; o un ácido orgánico seleccionado de ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico.

9. Un medicamento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que contiene además al menos una sustancia farmacológica que es un antiinflamatorio, un broncodilatador, un antihistamínico, un descongestionante o una sustancia farmacológica antitusiva.

5

10. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la relación molar de (A) a (B) es de 3:1 a 1:7, preferiblemente de 2:1 a 1:2.

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde (A) y (B) están en forma inhalable.

10

12. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la forma inhalable es un polvo seco.

13. Un producto farmacéutico que comprende un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el medicamento está en forma inhalable para uso con uno o más dispositivos de inhalación.