

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2010.11.29**

(30) Prioridade(s): **2009.12.01 GB 0921075**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.10.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.12.20**
042/2018

(73) Titular(es):

GLAXO GROUP LIMITED

980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD,
MIDDLESEX TW8 9GS

GB

(72) Inventor(es):

DARRELL BAKER

GB

MARK BRUCE

GB

GLENN CRATER

US

BRIAN NOGA

US

MARIAN THOMAS

GB

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES DE UM ANTAGONISTA DO RECETOR MUSCARÍNICO E UM AGONISTA DO ADRENORRECETOR BETA-2**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADAS NOVAS COMBINAÇÕES DE UM ANTAGONISTA DO RECETOR MUSCARÍNICO DA ACETILCOLINA E UM AGONISTA DE BETA 2 PARA ADMINISTRAÇÃO INALADA POR MEIO DO NARIZ OU DA BOCA, E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DESTES.

RESUMO

"COMBINAÇÕES DE UM ANTAGONISTA DO RECETOR MUSCARÍNICO E UM AGONISTA DO ADRENORRECETOR BETA-2"

São proporcionadas novas combinações de um antagonista do recetor muscarínico da acetilcolina e um agonista de beta 2 para administração inalada por meio do nariz ou da boca, e métodos de utilização destes.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÕES DE UM ANTAGONISTA DO RECETOR MUSCARÍNICO E UM AGONISTA DO ADRENORRECETOR BETA-2"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a produtos e composições farmacêuticos para utilização no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e/ou asma.

Mais particularmente, esta invenção refere-se à combinação de um antagonista do recetor muscarínico e um agonista do adrenorrecetor beta-2, e à utilização da referida combinação no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e/ou asma, em que a combinação é administrada uma vez por dia.

Mais particularmente, esta invenção refere-se a novos produtos de combinação farmacêuticos compreendendo trifetilacetato de $4-\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-\text{diclorobenzil})\text{oxi}]etoxi\}hexil)amino]-1-hidroxietil\}-2-(\text{hidroximetil})\text{fenol}$ e brometo de $4-[\text{hidroxidifenilmetil}]-1-\{2-[(\text{fenilmetil})\text{oxi}]etil\}-1\text{-azoniabicyclo}[2.2.2]\text{octano}$ e à utilização dos referidos produtos de combinação na medicina, particularmente no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e/ou asma, em que o produto de combinação é administrado uma vez por dia.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

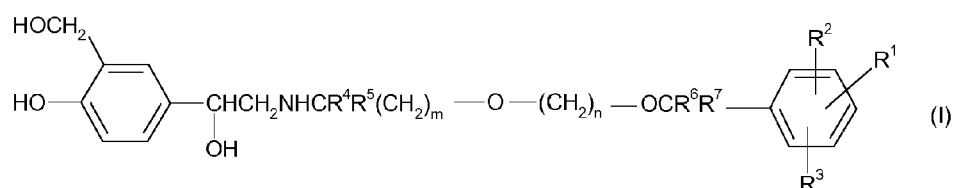
Os agonistas seletivos do adreno-receptor β_2 têm sido utilizados na profilaxia e tratamento de estados clínicos para os quais foi indicado um agente broncodilatador. Tais estados incluem doenças associadas com a obstrução do fluxo de ar, tais como doenças pulmonares obstrutivas crónicas (COPD) (e. g., bronquite crónica e sibilante, enfisema), asma, infeção do trato respiratório e doença do trato respiratório superior (e. g., rinite, incluindo rinite sazonal e alérgica).

Em particular, a asma e outros distúrbios relacionados são, tipicamente, tratados com agonistas do receptor adrenérgico beta-2 (agonistas de beta-2) uma vez que estes proporcionam um efeito broncodilatador ao doente, resultando em alívio dos sintomas de falta de ar. Dentro da classe dos agonistas de beta-2 estão atualmente disponíveis compostos de curta ação para alívio imediato, tais como salbutamol, biltolterol, pirbuterol e terbutalina. Existem também compostos de longa ação disponíveis comercialmente, tais como salmeterol e formoterol. O salmeterol está disponível por receita médica para utilização duas vezes por dia no tratamento de asma.

Ao longo das últimas duas décadas, os agentes anticolinérgicos para inalação tornaram-se bem estabelecidos como broncodilatadores bem tolerados e eficazes para o tratamento de COPD. O tratamento com anticolinérgicos aumenta significativamente o FEV₁, (volume expiratório forçado em 1 segundo) hiperinsuflação pulmonar em repouso e dinâmica, sintomas e capacidade de exercício, e reduz as exacerbações de COPD. Atualmente, apenas estão disponíveis alguns broncodilatadores anticolinérgicos para inalação: o brometo de

ipratrópio de curta ação (ipratrópio; doseado quatro vezes por dia) e brometo de oxitrópio, e o brometo de tiotrópio de longa ação (tiotrópio; doseado uma vez por dia).

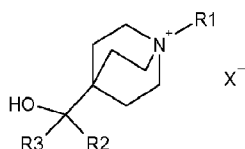
O documento WO 03/024439 descreve compostos da fórmula geral:



e os seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais.

O composto 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol é descrito especificamente no documento W003/024439, assim como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em particular, os sais acetato, trifenilacetato, α -fenilcinamato, 1-naftoato e (R)-mandelato.

O documento W02005/104745 descreve compostos das fórmulas:



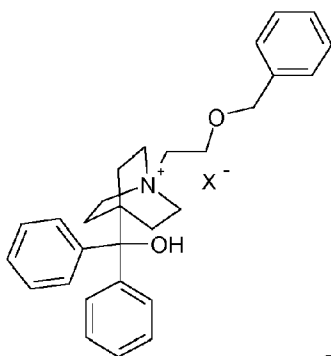
O documento W02005/104745 descreve especificamente o composto brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

LAINE, D.I. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 52(8), 2493-2505 (2009), descreve a identificação de novos antagonistas do recetor muscarínico de acetilcolina 1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num primeiro aspeto a presente invenção proporciona um novo produto de combinação farmacêutico para utilização no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e/ou asma, em que o produto compreende

a) um composto da fórmula:

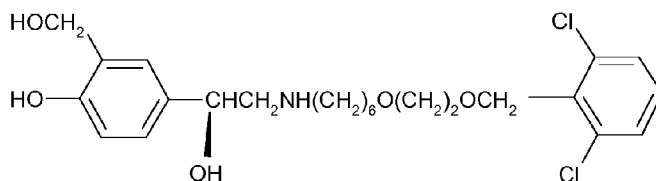


Composto (I)

em que X^- é um anião farmacêuticamente aceitável;

e

b) um composto da fórmula:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável (Composto (II)); e ainda em que o produto é administrado uma vez por dia.

Aqui a seguir, o Composto (II) pode referir-se à base livre representada acima, e/ou um ou mais seus sais, como ditado pelo contexto.

Numa forma de realização, o produto de combinação farmacêutico compreende trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

Numa forma de realização, trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano são os únicos ingredientes ativos no referido produto de combinação farmacêutico.

Noutra forma de realização, o produto de combinação farmacêutico de Composto (I) e Composto (II) compreende ainda um corticosteroide inalado.

É aqui divulgada a utilização do produto de combinação farmacêutico no fabrico de um medicamento para o tratamento de estados para os quais é indicada a administração de um ou mais dos compostos terapêuticos.

Numa forma de realização é aqui divulgada a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças do

trato respiratório ou inflamatórias, através da administração simultânea ou sequencial de Composto (I) e Composto (II).

Noutra forma de realização é aqui divulgada a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e/ou asma, através da administração simultânea ou sequencial de Composto (I) e Composto (II).

É aqui divulgado um método para o tratamento de doenças do trato respiratório ou inflamatórias, compreendendo administrar, sequencialmente ou simultaneamente, a um doente com a sua necessidade, um produto de combinação farmacêutico compreendendo Composto (I) e Composto (II).

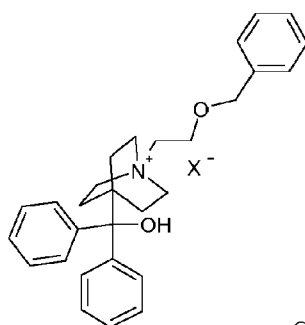
As doenças do trato respiratório ou inflamatórias podem ser seleccionadas do grupo consistindo de doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquite crónica, asma, obstrução respiratória crónica, fibrose pulmonar, enfisema pulmonar, rinite alérgica, doença das pequenas vias aéreas, bronquiectasia e fibrose cística.

Noutra forma de realização da invenção o produto de combinação farmacêutico pode ser utilizado para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) e/ou asma através da administração simultânea ou sequencial de Composto (I) e Composto (II).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a um produto de combinação farmacêutico para utilização no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e/ou asma, em que o produto compreende

a) um composto de fórmula:

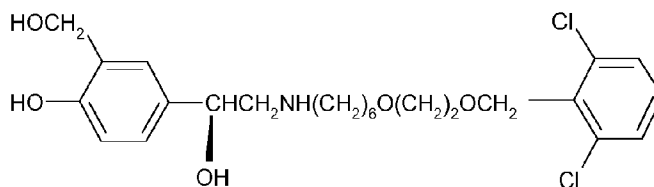


Composto (I)

em que X^- é um anião farmacêuticamente aceitável;

e

b) um composto de fórmula:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável (Composto (II)); e ainda em que o produto é administrado uma vez por dia.

O anião farmacêuticamente aceitável representado por X^- pode ser selecionado de cloreto, brometo, iodeto, hidróxido, sulfato,

nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartarato, oxalato, succinato, mandelato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato. Numa forma de realização, o anião farmaceuticamente aceitável X⁻ é brometo.

Para os objetivos aqui, a fórmula estrutural para a unidade quaternária (catião) do Composto (I) é também referida como 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

Numa forma de realização da invenção o Composto (I) é brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (também aqui referido como brometo de Composto (I)).

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do Composto (II) incluem aqueles formados a partir dos ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico acético, trifluoroacético, trifenilacético, fenilacético, fenilacético substituído, e. g., metoxifenilacético, sulfâmico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutâmico, aspártico, oxaloacético, metanossulfônico, etanossulfônico, arilsulfônico (por exemplo, p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, naftalenossulfônico ou naftalenodissulfônico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, mandélico, cinâmico, cinâmico substituído (por exemplo, cinâmico substituído com metilo, metoxi, halo ou fenilo, incluindo ácido 4-metil e 4-metoxicinâmico e ácido α -fenilcinâmico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por exemplo, 1- ou 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por exemplo, naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico,

2- ou 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bezenoacrílico (por exemplo, 1,4-benzenodiacrílico) e isetiônico.

Numa forma de realização, o sal farmacêuticamente aceitável de Composto (II) é selecionado dos sais acetato, 1-naftoato e (R)-mandelato.

Noutra forma de realização, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto (II) é o sal α -fenilcinamato.

Noutra forma de realização, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto (II) é o sal trifenilacetato.

A fórmula estrutural mostrada acima para o Composto (II) pode ser nomeada como 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol.

Numa forma de realização da invenção, o Composto (II) é trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol (também referido como trifenilacetato de Composto (II)).

Numa forma de realização, o produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreende brometo de 4-[hidroxidifenilmetil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano e trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol.

Noutra forma de realização, o produto de combinação farmacêutico de Composto (I) e Composto (II) para utilização de acordo com a invenção compreende ainda um corticosteroide para inalação, e. g., propionato de fluticasona, furoato de mometasona, budesonida ou éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona).

Numa forma de realização, o referido produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreende brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona).

Numa forma de realização, o produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreende brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano e trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol como os únicos ingredientes ativos.

O Composto (I), especificamente brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano foi o objeto de estudos em modelos animais e em humanos, e verificou-se que é um antagonista do recetor muscarínico pan-ativo de elevada afinidade, de longa ação, o qual tem potencial para administração uma vez por dia.

O Composto (II), especificamente 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e os seus sais tem sido extensivamente estudado em estudos animais e humanos, e verificou-se que demonstra broncodilatação prolongada ao longo de um período de 24 horas em conjunto com um perfil de segurança favorável e, assim, tem o potencial para administração uma vez por dia.

O Composto (I) e Composto (II), e a sua combinação, são considerados como tendo potencial no tratamento de doenças inflamatórias ou do trato respiratório, tais como doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquite crónica, asma, obstrução respiratória crónica, fibrose pulmonar, enfisema pulmonar, rinite alérgica, doença das pequenas vias aéreas, bronquiectasia e fibrose cística.

A COPD é uma doença crónica caracterizada por obstrução das vias aéreas e fluxo expiratório máximo reduzido dos pulmões que se manifesta como sintomas diários persistentes, tais como falta de ar (dispneia) e limitação da capacidade de realizar atividades diárias ou esforço. Além disso, existem exacerbações periódicas do estado que resultam em agravamento dos sintomas do dia-a-dia e limitação da atividade, e podem também conduzir à hospitalização do doente devido à gravidade do agravamento dos sintomas/limitação. Além disso, existe um declínio progressivo na função pulmonar (progressão da doença) ao longo de diversos anos.

O tratamento broncodilatador na COPD inclui, mas não está necessariamente limitado à redução de sintomas, particularmente dispneia, para permitir que um doente realize mais atividades

diárias e outras atividades que requeiram esforço e prevenção de exacerbações.

A asma é um estado crónico, o qual é caracterizado por obstrução do fluxo de ar generalizado, variável e reversível. Os sintomas incluem tosse, sibilância, falta de ar e/ou uma sensação de aperto no peito. Os ataques de asma são geralmente provocados por exposição a um desencadeador, tais como pólen, pó ou outros alérgenos, o que provoca constrição das vias aéreas (broncoconstrição). Será entendido que um indivíduo que sofre de um estado, tal como asma, pode, de vez em quando, não apresentar sintomas evidentes do estado ou pode sofrer de ataques periódicos durante os quais os sintomas são apresentados ou pode experienciar exacerbações ou agravamento do estado. Neste contexto, o termo "tratamento" destina-se a abranger prevenção de tais ataques periódicos ou exacerbações do estado existente. Tal tratamento pode ser referido como "tratamento de manutenção" ou "terapia de manutenção".

As quantidades de Composto (I) e Composto (II) e, numa forma de realização da invenção, brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano e trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, necessárias para obter um efeito terapêutico irão, naturalmente, variar com a via de administração, o indivíduo sob tratamento, o distúrbio ou doença particular a serem tratados e a gravidade da doença. Numa forma de realização, a via de administração é por inalação por meio da boca ou nariz. Numa forma de realização adicional, a via de administração é por inalação através da boca.

Numa forma de realização, o Composto (I) e, especificamente, brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, pode ser administrado por inalação a uma dose de desde cerca de 1 mcg a cerca de 1000 mcg/por dia, e. g., 100, 250 ou 500 mcg por dia. Numa forma de realização adicional, o Composto (I) e, especificamente, brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano pode ser administrado por inalação a uma dose de 62,5 mcg ou 125 mcg por dia. O Composto (I) será administrado como uma dose uma vez por dia.

Numa forma de realização adicional, o Composto (I) e, especificamente, brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, pode ser administrado por inalação, uma vez por dia, a uma dose de 62,5 mcg por dia.

Numa forma de realização adicional, o Composto (I) e, especificamente, brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, pode ser administrado por inalação, uma vez por dia, a uma dose de 125 mcg por dia.

O Composto (II) pode, por exemplo, ser administrado por inalação a uma dose de desde cerca de 1 mcg a cerca de 400 mcg/dia (calculado como a base livre). Numa forma de realização, o Composto (II) e, especificamente, trifetilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi)hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, pode ser administrado por inalação a uma dose de desde cerca de 1 mcg a 100 mcg/dia, por exemplo, 3, 6,25, 12,5, 25, 50 ou 100 mcg/dia (calculado como a

base livre). O Composto (II) será administrado como uma dose uma vez por dia. Numa forma de realização, o Composto (II) pode ser administrado por inalação a uma dose de 12,5 mcg/dia. Noutra forma de realização, o Composto (II) pode ser administrado por inalação a uma dose de 25 mcg/dia. Noutra forma de realização, o Composto (II) pode ser administrado por inalação a uma dose de 50 mcg/dia.

Numa forma de realização adicional, o trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol pode ser administrado por inalação, uma vez por dia, a uma dose de 25 mcg por dia.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona um produto de combinação farmacêutico para administração, uma vez por dia, por inalação, compreendendo trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol a uma dose de 25 mcg por dia, e brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano a uma dose de 125 mcg por dia.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona um produto de combinação farmacêutico para administração, uma vez por dia, por inalação, compreendendo trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol a uma dose de 25 mcg por dia, e brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano a uma dose de 62,5 mcg por dia.

Quando a combinação inclui adicionalmente um corticosteroide inalado, esta pode ser utilizada a doses compatíveis com aquelas conhecidas para monoterapia. Quando o corticosteroide inalado é furoato de fluticasona, este pode ser administrado por inalação a uma dose de desde cerca de 25 mcg a cerca de 800 mcg por dia e, se necessário, em doses divididas. Assim, a dose diária de furoato de fluticasona pode ser, por exemplo, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 mcg, em geral, como uma dose uma vez por dia. Numa forma de realização, a dose diária de furoato de fluticasona é 100 mcg. Numa forma de realização adicional, a dose diária de furoato de fluticasona é 50 mcg.

Os compostos individuais do produto de combinação farmacêutico como aqui descrito podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente em formulações/composições farmacêuticas separadas ou combinadas. Assim, o Composto (I) e Composto (II) podem, por exemplo, ser formulados separadamente e apresentados em embalagens ou dispositivos separados, ou os referidos componentes formulados individualmente podem ser apresentados numa embalagem ou dispositivo único. Onde apropriado, os compostos individuais podem ser misturados dentro da mesma formulação, e apresentados como uma combinação farmacêutica fixa. Em geral, tais formulações irão incluir veículos ou excipientes farmacêuticos como aqui descritos a seguir, mas as combinações dos compostos sem quaisquer excipientes estão também dentro o âmbito desta invenção. Numa forma de realização, os compostos individuais do produto de combinação farmacêutico podem ser administrados simultaneamente numa formulação ou composição farmacêutica combinada.

Quando o produto de combinação farmacêutico inclui adicionalmente um corticosteroide para inalação, e. g., éster

S-fluorometílico do ácido $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico (furoato de fluticasona) este pode, do mesmo modo, ser formulado separadamente, com ou sem um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticos, e apresentados para administração sequencial ou simultânea, ou o corticosteroide inalado pode ser misturado com Composto (I) e/ou Composto (II). O éster S-fluorometílico do ácido $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico pode ser formulado, por exemplo, como descrito no documento WO02/12265 ou como descrito aqui a seguir.

Em aspetos adicionais, é proporcionado:

Um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo Composto (I) e Composto (II) apresentados separadamente para administração sequencial ou simultânea;

Um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo Composto (I) e Composto (II) apresentados separadamente mas mantidos na mesma embalagem ou dispositivo, para administração sequencial ou simultânea; e

Um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo Composto (I) e Composto (II) em mistura um com o outro para administração simultânea.

Em cada caso, cada do Composto (I) e/ou Composto (II) pode ser formulado com ou sem veículos ou excipientes farmacêuticos.

É proporcionado adicionalmente um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo Composto (I) e Composto (II), em que, pelo menos, um do Composto (I) e Composto (II) é formulado com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

É proporcionado adicionalmente um produto combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo Composto (I) e Composto (II) em que cada do Composto (I) e Composto (II) é formulado com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização desta invenção, as composições dos Compostos (I) e (II) incluem aquelas adequadas para inalação, incluindo pós de partícula fina, ou névoas, os quais podem ser produzidos e administrados por meio de vários tipos de inaladores, por exemplo, inaladores de pó seco com reservatório, inaladores de pó seco de dose unitária, inaladores de pó seco multidoses pré-regulados, inaladores nasais ou inaladores de dose regulada pressurizados, nebulizadores ou insufladores.

As composições podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Em geral, os referidos métodos incluem o passo de colocar o ou os ingredientes ativos em associação com o veículo, o qual constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições são preparadas colocando em associação, uniformemente e intimamente, o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos divididos finamente ou ambos e, depois, se necessário, moldar o produto na composição desejada.

As composições em pó contêm geralmente uma mistura em pó para inalação do ingrediente ativo e uma base em pó adequada (substância veículo/diluente/excipientes), tais como mono-, di ou polissacáridos (e. g., lactose ou amido). A utilização de lactose é preferida. A lactose pode ser, por exemplo, lactose anidra ou α -lactose mono-hidratada. Numa forma de realização, o veículo é α -lactose mono-hidratada. As composições em pó seco também podem incluir, além do ingrediente ativo e veículo, um excipiente adicional (e. g., um agente ternário) tal como um éster de açúcar, estearato de cálcio ou estearato de magnésio. Em alternativa, o ingrediente ativo pode ser apresentado sem excipientes. Para evitar dúvidas, aqui a utilização do termo "composição" ou "formulação" refere-se aos ingredientes ativos com ou sem excipientes ou veículos.

A presente invenção proporciona ainda um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo o Composto (I) e Composto (II), em que, pelo menos, um do Composto (I) e Composto (II) é formulado com um veículo farmacêuticamente aceitável e um agente ternário.

A presente invenção proporciona ainda um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo o Composto (I) e Composto (II) em que o Composto (II) é formulado com um veículo farmacêuticamente aceitável e um agente ternário.

Noutra forma de realização a presente invenção proporciona ainda uma formulação farmacêutica para utilização de acordo com a invenção compreendendo uma combinação de Composto (I) e Composto (II) em que ambos os Compostos são formulados com um veículo farmacêuticamente aceitável e um agente ternário.

A presente invenção proporciona ainda um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção para administração inalada compreendendo trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano cada formulado separadamente com um veículo farmaceuticamente aceitável e um agente ternário, mas mantidos na mesma embalagem ou dispositivo, para administração sequencial ou simultânea.

Numa forma de realização, o referido agente ternário é estearato de magnésio.

A presente invenção proporciona ainda um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção para administração inalada compreendendo trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano cada formulado separadamente com lactose, como um veículo farmaceuticamente aceitável e estearato de magnésio, como um agente ternário, mas mantidos na mesma embalagem ou dispositivo, para administração sequencial ou simultânea.

As composições podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária. As composições de pó seco para distribuição tópica para o pulmão por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou blisters de, por exemplo, película de alumínio laminadas, para utilização num inalador ou insuflador.

Cada cápsula, cartucho ou blister pode conter geralmente entre 1 mcg-1000 mcg, e. g., 100 a 500 mcg de Composto (I) e/ou entre 1 mcg-400 mcg, e. g., 1 a 100 mcg de Composto (II). A embalagem da formulação pode ser adequada para a distribuição de dose unitária ou multidoses. Como indicado acima, o Composto (I) e Composto (II) podem ser formulados independentemente ou em mistura. Os referidos compostos podem assim ser incorporados em doses unitárias separadas ou podem ser combinados numa dose unitária única com ou sem excipientes adicionais como considerado necessário.

Numa forma de realização adicional, cada cápsula, cartucho ou blister pode conter 125 mcg ou 62,5 mcg de Composto (I) e/ou 25 mcg de Composto (II).

Ainda noutra forma de realização, cada cápsula, cartucho ou blister pode conter 125 mcg ou 62,5 mcg de brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano e/ou 25 mcg de trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol.

Numa forma de realização, uma composição adequada para administração inalada pode ser incorporada numa pluralidade de recipientes de dose vedados, proporcionados em embalagem ou embalagens de medicamentos montados no interior de um dispositivo de inalação adequado. Os recipientes podem ser passíveis de serem rompidos, removidos ou de outro modo abertos, um de cada vez, e as doses da composição de pó seco administrada por inalação num bocal do dispositivo de inalação, como conhecido na técnica. A embalagem do medicamento pode assumir várias formas diferentes, por exemplo, uma forma de disco ou uma tira alongada.

Os dispositivos de inalação representativos são os dispositivos DISKHALER™ e DISKUS™, comercializados pela GlaxoSmithKline. O dispositivo de inalação DISKUS™ é, por exemplo, descrito no documento GB 2242134A.

A composição inalável de pó seco, também pode ser proporcionada como um reservatório a granel num dispositivo de inalação, o dispositivo sendo depois dotado com um mecanismo de regulação para medir uma dose da composição do reservatório para um canal de inalação onde a dose regulada é capaz de inalada por um doente que inala num bocal do dispositivo. Os dispositivos comercializados exemplificativos deste tipo são TURBUHALER™ da AstraZeneca, TWISTHALER™ da Schering e CLICKHALER™ da Innovata.

Um outro método de distribuição para uma composição inalável de pó seco é para as doses reguladas da composição serem proporcionadas em cápsulas (uma dose por cápsula), as quais são depois carregadas num dispositivo de inalação, tipicamente pelo doente a pedido. O dispositivo tem meios para romper, furar ou abrir de outro modo a cápsula de modo que a dose seja capaz de ser arrastada para o pulmão dos doentes quando estes inalam no bocal do dispositivo. Como exemplos comercializados de tais dispositivos podem ser mencionados ROTAHALER™ da GlaxoSmithKline e HANDIHALER™ da Boehringer Ingelheim.

Uma composição de pó seco também pode ser apresentada num dispositivo de distribuição que permite a contenção separada do Composto (I) e Composto (II) opcionalmente em mistura com um ou mais excipientes. Assim, por exemplo, os compostos individuais da combinação são administráveis simultaneamente, mas são armazenados separadamente, e. g., em composições farmacêuticas separadas, por exemplo, como descrito nos documentos

WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 e/ou WO2007/068896. Numa forma de realização, um dispositivo de distribuição que permite a contenção separada de ativos é um dispositivo inalador que possui duas embalagens de medicamento na forma de tira de blister passível de ser removida, cada embalagem contendo doses pré-reguladas em bolsas de blister dispostas ao longo do seu comprimento. O referido dispositivo tem um mecanismo de indexação interno, o qual, de cada vez que o dispositivo é acionado, abre uma bolsa de cada tira e posiciona as embalagens de modo que cada dose recém-exposta de cada embalagem seja adjacente a um coletor que comunica com um bocal do dispositivo. Quando o doente inala no bocal, cada dose é simultaneamente retirada da sua bolsa associada para o coletor e arrastada por meio do bocal para o trato respiratório dos doentes. Assim, de cada vez que o dispositivo é utilizado, é administrada ao doente uma terapia de combinação consistindo de uma dose de cada embalagem de medicamento. Um outro dispositivo que permite a contenção separada de diferentes compostos é DUOHALER™ da Innovata.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona um inalador de pó seco (Inalador 1) para utilização de acordo com a invenção compreendendo duas composições apresentadas separadamente, em que a primeira composição compreende

- i. brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, e
- ii. lactose, e
- iii. estearato de magnésio a uma quantidade de cerca de 0,6% p/p com base no peso total da primeira composição;

e uma segunda composição compreende

- i. trifenilacetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol}, e
- ii. lactose, e
- iii. estearato de magnésio a uma quantidade de cerca de 1,0% p/p com base no peso total da segunda composição.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona o Inalador 1 para utilização de acordo com a invenção, em que cada composição está na forma de dose unitária.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona o Inalador 1 para utilização de acordo com a invenção em que a forma de dose unitária é uma cápsula, cartucho ou blister.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona o Inalador 1 para utilização de acordo com a invenção em que o brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano está presente numa quantidade de cerca de 125 mcg/dose.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona o Inalador 1 para utilização de acordo com a invenção em que o trifenilacetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol} está presente numa quantidade de cerca de 25 mcg/dose.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona o Inalador 1 para utilização de acordo com a invenção em que a segunda composição compreende ainda éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona).

Numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona o Inalador 1 para utilização de acordo com a invenção, em que o éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona) está presente numa quantidade de cerca de 100 mcg/dose.

As composições de spray para inalação podem ser formuladas, por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou como aerossóis distribuídos a partir de embalagens pressurizadas, tal como um inalador de dose regulada, com a utilização de um propulsor liquefeito adequado. As composições de aerossol adequadas para inalação podem ser uma suspensão ou uma solução e contêm geralmente o produto farmacêutico e um propulsor adequado, tais como um fluorcarboneto ou clorofluorcarboneto contendo hidrogénio ou as suas misturas, particularmente hidrofluoralcenos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoretano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propano ou uma sua mistura. A composição de aerossol pode conter opcionalmente excipientes de formulação adicionais bem conhecidos na técnica, tais como tensioativos, e. g., ácido oleico, lecitina ou um derivado de ácido oligoláctico, e. g., como descrito nos documentos W094/21229 e W098/34596 e/ou co-solventes, e. g., etanol. As formulações pressurizadas estarão geralmente retidas numa lata

(e. g., uma lata de alumínio) fechada com uma válvula (e. g., uma válvula de regulação) e instalada num acionador dotado de um bocal.

É assim proporcionado como um aspeto adicional da invenção um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo o Composto (I) e Composto (II) formulados individualmente ou em mistura, com um fluorcarboneto ou clorofluorcarboneto contendo hidrogénio como propulsor, opcionalmente em combinação com um agente tensioativo e/ou um co-solvente. De acordo com outro aspeto da invenção, o propulsor é selecionado de 1,1,1,2-tetrafluoretano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propano e as suas misturas.

Outro aspeto da invenção é um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção consistindo do Composto (I) e Composto (II) formulados individualmente ou em mistura, com um fluorcarboneto ou clorofluorcarboneto contendo hidrogénio como propulsor, opcionalmente em combinação com um agente tensioativo e/ou um co-solvente. Noutra forma de realização da invenção o propulsor é selecionado de 1,1,1,2-tetrafluoretano, ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propano e as suas misturas.

Onde apropriado, as composições de acordo com a invenção podem ser tamponadas através da adição de agentes de tamponamento adequados.

Os ingredientes ativos para administração por inalação têm desejavelmente um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ótimo para inalação para o sistema brônquico é normalmente 1-10 μm , de um modo preferido, 2-5 μm . As partículas

que têm um tamanho superior a 20 μm são geralmente demasiado grandes quando inaladas para atingir as pequenas vias aéreas. Para obter estes tamanhos de partícula, as partículas do ingrediente ativo como produzidas podem ser reduzidas em tamanho através de meios convencionais, e. g., por micronização. A fração desejada pode ser separada por classificação de ar ou peneira. De um modo preferido, as partículas serão cristalinas.

As composições de pó seco de acordo com a invenção podem compreender a veículo. O veículo quando é lactose e. g., α -lactose mono-hidratada, pode formar desde cerca de 91 a cerca de 99%, e. g., 97,7 - 99,0% ou 91,0 - 99,2% em peso da formulação. Em geral, o tamanho de partícula do veículo, por exemplo, lactose, será muito maior do que o medicamento inalado na presente invenção. Quando o veículo é lactose este estará tipicamente presente como lactose moída, possuindo um MMD (diâmetro médio de massa) de 60-90 μm .

O componente de lactose pode compreender uma fração de lactose fina. A fração de lactose "fina" é definida como a fração de lactose possuindo um tamanho de partícula inferior a 7 μm , tal como inferior a 6 μm , por exemplo, inferior a 5 μm . O tamanho de partícula da fração de lactose "fina" pode ser inferior a 4,5 μm . A fração de lactose fina, se presente, pode compreender 2 a 10% em peso do componente de lactose total, tal como 3 a 6% em peso de lactose fina, por exemplo, 4,5% em peso de lactose fina.

O estearato de magnésio, se presente na composição, é utilizado geralmente numa quantidade de cerca de 0,2 a 2%, e. g., 0,6 a 2% ou 0,5 a 1,75%, e. g., 0,6%, 0,75%, 1%, 1,25% ou 1,5% p/p, com base no peso total da composição. O estearato de magnésio terá, tipicamente, um tamanho de partícula na gama de

1 a 50 µm e, mais particularmente, 1 - 20 µm, e. g., 1-10 µm. as fontes comerciais de estearato de magnésio incluem Peter Greven, Covidien/Mallinckodt e FACI.

Numa forma de realização adicional, é proporcionado um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo o Composto (I) e Composto (II), em que o Composto (I) é brometo de (4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano e é apresentado como uma composição de pó seco contendo estearato de magnésio a uma quantidade de 0,6% p/p com base no peso total da composição.

Ainda numa forma de realização adicional, é proporcionado um produto de combinação farmacêutico para utilização de acordo com a invenção compreendendo o Composto (I) e Composto (II), em que o Composto (II) é trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol e é apresentado como uma composição de pó seco contendo estearato de magnésio a uma quantidade de 1,0% p/p com base no peso total da composição.

Os sprays intranasais podem ser formulados com transportadores aquosos ou não aquosos com a adição de agentes, tais como agentes espessantes, sais de tampão ou ácido ou álcali para ajustar o pH, agentes de ajustamento de isotonicidade ou antioxidantes.

As soluções para inalação por nebulização podem ser formuladas com um transportador aquoso com a adição de agentes, tais como ácido ou álcali, sais de tampão, agentes de ajustamento de isotonicidade ou antimicrobianos. Estes podem ser

esterilizados por filtração ou aquecimento numa autoclave, ou apresentados como um produto não estéril.

É aqui divulgado adicionalmente um método de preparação de um produto de combinação farmacêutico como aqui definido, o método compreendendo:

- (a) preparar uma composição farmacêutica separada para administração dos compostos individuais da combinação sequencialmente ou simultaneamente, ou
- (b) preparar uma composição farmacêutica combinada para administração dos compostos individuais em conjunto na combinação para utilização simultânea, em que a composição farmacêutica compreende a combinação em conjunto com um ou mais veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

O 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, e os seus sais, incluindo trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol podem ser preparados como descrito no documento WO03/024439 (Exemplo 78(i)).

O brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano é descrito como Exemplo 84, no documento WO2005/104745.

Estudos clínicos

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

Verificou-se que o brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano é um broncodilatador anti-muscarínico pan-ativo, potente, de longa ação, eficaz, o qual demonstra reversibilidade lenta no recetor M3 humano *in vitro* e longa duração de ação *in vivo* quando administrado diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos. A longa duração de ação deste composto identificado utilizando modelos *in vitro*, quando administrado por meio de inalação em animais e, subsequentemente, em estudos em fase inicial em voluntários saudáveis e indivíduos com COPD suporta o potencial para utilização deste composto como um broncodilatador, uma vez por dia, para a COPD.

Foram conduzidos diversos estudos farmacológicos clínicos utilizando brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano em voluntários saudáveis e doentes com COPD para investigar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica deste composto. Os efeitos broncodilatadores e duração de ação de doses inaladas únicas deste composto como medidos por pletismografia (sG_{aw} , R_{aw}) e espirometria (FEV_1) foram avaliados em alguns dos estudos notados acima. Estes estudos mostraram broncodilatação clinicamente relevante e 24 h de duração de ação para o composto.

Num tal estudo, concebido para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinéticas do brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-

[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano em indivíduos com COPD, cinco doses uma vez por dia (62,5 mcg, 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg e 1000 mcg), tomadas durante um período de tratamento de 14 dias, produziram melhorias estatisticamente significativas na função pulmonar em comparação com placebo. Todas as doses de uma vez por dia mostraram melhoria numericamente maior em FEV₁ mínimo do que o controle ativo de tiotrópio aberto (18 mcg uma vez por dia). Além disso, este estudo confirmou que o brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano tem um perfil de uma vez por dia.

Um estudo adicional avaliou a eficácia e segurança de três doses (125 mcg, 250 mcg e 500 mcg) de brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano administrado, uma vez por dia, por meio um inalador de pó seco durante um período de 28 dias em indivíduos com COPD. Este estudo confirmou que o brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano parece ser seguro e eficaz, mantendo broncodilatação significativa ao longo de vinte e quatro horas.

Composto (II) (como sal α -fenilcinamato ou o sal trifenilacetato)

O Composto (II) como o sal α -fenilcinamato e o sal trifenilacetato foi estudado em vários estudos de farmacologia clínica, incluindo estudos de dose única e de repetição. Além disso, estes estudos avaliaram o Composto (II) formulado com lactose e octaacetato de celobiose ou estearato de magnésio. Em doentes asmáticos, foi observada uma melhoria estatisticamente e

cl clinicamente significativa em FEV1 mínimo (24 horas) para todas as doses de Composto (II) testadas, em comparação com placebo. Doses únicas de 25 µg a 100 µg de trifetilacetato de Composto (II) (contendo lactose e estearato de magnésio) demonstraram duração de ação de 24 horas como avaliado por um aumento de 200 mL ou maior em FEV1 pós-dose médio 23 a 24 horas *versus* placebo.

Em doentes com COPD, o tratamento com 100 mcg e 400 mcg de alfa-fenilcinamato de Composto (II) (isoladamente com lactose) obteve uma diferença média ajustada clinicamente relevante em relação ao placebo em FEV1 mínimo médio ponderado (22 a 24 h) de >100 mL. Doses únicas de 25 µg a 100 µg de trifetilacetato de Composto (II) (contendo lactose e estearato de magnésio) demonstraram duração de ação de 24 horas como avaliado por um aumento de 190 mL ou maior em FEV1 pós-dose médio 23 a 24 horas *versus* placebo).

Terapia de Combinação

Uma combinação de brometo de Composto (I) e trifetilacetato de Composto (II) foi administrada a dezasseis voluntários Japoneses saudáveis, com 20 a 65 anos de idade, como parte de um ensaio clínico para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de doses inaladas únicas de brometo de Composto (I) e trifetilacetato de Composto (II) como monoterapias e em combinação. Este estudo foi um estudo cruzado de quatro vias, controlado por placebo, de dupla ocultação, aleatorizado, em que os indivíduos receberam uma dose única de:

- Brometo de Composto (I) (dose de 500 mcg),

- Trifenilacetato de Composto (II) (dose de 50 mcg),
- Brometo de Composto (I) (dose de 500 mcg) e trifenilacetato de Composto (II) (dose de 50 mcg) concurrentemente, ou
- Placebo

em cada dos quatro períodos de tratamento. Na inscrição no estudo, foi atribuída aos indivíduos uma a quatro sequências de tratamento com base numa conceção de Williams.

Este estudo clínico em voluntários Japoneses saudáveis, avaliou o efeito do brometo de Composto (I) (dose de 500 mcg) e trifenilacetato de Composto (II) (dose de 50 mcg) administrado como doses inaladas únicas e concurrentemente (brometo de Composto (I) (dose de 500 mcg) e trifenilacetato de Composto (II) (dose de 50 mcg)) em parâmetros de função pulmonar. Verificou-se que as doses inaladas únicas e a combinação administrados utilizando inaladores de pó seco são bem tolerados. Neste estudo os valores de FEV₁ foram registados. Os valores de FEV₁ foram superiores para todos os grupos de tratamento em comparação com o placebo. O grupo doseado com brometo de Composto (I) (dose de 500 mcg) e trifenilacetato de Composto (II) (dose de 50 mcg) mostraram concurrentemente a maior diferença relativamente ao placebo.

Formulações Farmacêuticas

Preparação de misturas

Brometo de Composto (I)

Pode ser utilizada α -lactose mono-hidratada de grau farmacêutico, proveniente de DMV Fronterra Excipients, em conformidade com os requisitos da Ph.Eur/USNF. Antes da utilização, a α -lactose mono-hidratada pode ser peneirada através de uma peneira grossa (por exemplo, com um tamanho de malha de 500 ou 800 micrones). O nível de finos na α -lactose mono-hidratada, o qual pode ser medido por Sympatec, pode ser 4,5% p/p inferior a 4,5 micrones.

O brometo de Composto (I) é micronizado antes da utilização num micronizador APTM para dar um diâmetro médio em massa de 1 a 5 micrones, tal como 2 a 5 micrones.

Pode ser utilizado estearato de magnésio de grau farmacêutico, proveniente de Peter Greven, em conformidade com os requisitos da Ph.Eur/USNF como fornecido com um tamanho de partícula médio em massa de 8 a 12 micrones.

Mistura A

A lactose mono-hidratada pode ser passada através de uma peneira e, depois, combinada com estearato de magnésio e misturada utilizando um misturador de elevado cisalhamento (um misturador da série QMM, PMA ou TRV, tais como TRV25 ou TRV65) ou um misturador em tambor de baixo cisalhamento (um misturador

Turbula) para proporcionar uma pré-mistura de estearato de magnésio/lactose, aqui a seguir referida como mistura A.

Mistura B

A mistura B final pode ser obtida como se segue. Uma quantidade de mistura A e brometo de composto (I) pode ser peneirada, por exemplo, utilizando um COMIL™ e, depois, misturada com a mistura A restante utilizando um misturador de elevado cisalhamento (um misturador da série QMM, PMA ou TRV, tais como TRV25 ou TRV65) ou um misturador em tambor de baixo cisalhamento (um misturador Turbula).

Fórmula a Granel Representativa para Mistura de Pó de Brometo de Composto (I) (62,5 microgramas por blister)

Ingrediente	Quantidade
Brometo de Composto (I) Micronizado	74,1 g
Estearato de magnésio	75 g
Lactose mono-hidratada	Até 12,5 kg

Nota: 74,1 g de Brometo de Composto (I) são equivalentes a 62,5 g do catião livre. A quantidade de Brometo de Composto (I) adicionada pode ser ajustada para refletir a pureza atribuída da substância farmacológica de entrada.

Fórmula a Granel Representativa para Mistura de Pó de Brometo de Composto (I) (125 microgramas por blister)

Ingrediente	Quantidade
Brometo de Composto (I) Micronizado	148,3 g
Estearato de magnésio	75 g
Lactose mono-hidratada	Até 12,5 kg

Nota: 148,3 g de Brometo de Composto (I) são equivalentes a 125 g do catião livre. A quantidade de Brometo de Composto (I) adicionada pode ser ajustada para refletir a pureza atribuída da substância farmacológica de entrada.

Parâmetros de Mistura (utilizando um TRV25, escala de 12,5 kg)

Mistura	Tempo (min)	Velocidade Aproximada (rpm)
A	6	460
B	10	590

Preparação da Tira de Blister

A composição misturada pode ser transferida para tiras de blister (a quantidade média nominal típica de mistura por blister é 12,5-13,5 mg) do tipo geralmente utilizado para o fornecimento de pó seco para inalação e as tiras de blister foram vedadas no modo habitual.

Trifenilacetato de Composto (II)

Pode ser utilizada α -lactose mono-hidratada de grau farmacêutico, proveniente de DMV Fronterra Excipients, em conformidade com os requisitos da Ph.Eur/USNF. Antes da utilização, a α -lactose mono-hidratada pode ser peneirada através de uma peneira grosseira (tamanho de malha típico 500 micrones). O nível de finos na α -lactose mono-hidratada, o qual pode ser medido por Sympatec, pode ser 4,5% p/p inferior a 4,5 micrones.

O trifenilacetato de Composto (II) é micronizado antes da utilização num micronizador APTM para dar um MMD (diâmetro médio em massa) de desde 1 a 5 micrones, tal como 2 a 5 micrones, por exemplo, 1,8 micrones.

Pode ser utilizado estearato de magnésio de grau farmacêutico, o qual pode ser proveniente de Peter Greven, em conformidade com os requisitos da Ph.Eur/USNF como fornecido com um tamanho de partícula médio em massa de 8 a 12 micrones.

Mistura A

A lactose mono-hidratada pode ser passada através de uma peneira e, depois, combinada com estearato de magnésio (tipicamente 130 g) e misturada utilizando um misturador de elevado cisalhamento (um misturador da série QMM, PMA ou TRV, tais como TRV25 ou TRV65) ou um misturador em tambor de baixo cisalhamento (um misturador Turbula) para proporcionar uma pré-mistura de estearato de magnésio/lactose, aqui a seguir referida como mistura A.

Mistura B

A mistura B final pode ser obtida como se segue. Uma quantidade apropriada de mistura A e trifenilacetato de composto (II) (tipicamente 5-165 g) pode ser peneirada, por exemplo, utilizando um COMIL™ e, depois, misturada com a mistura A restante utilizando um misturador de elevado cisalhamento (um misturador da série QMM, PMA ou TRV, tais como TRV25 ou TRV65) ou um misturador em tambor de baixo cisalhamento (um misturador Turbula). A concentração final de trifenilacetato de composto (II) nas misturas é tipicamente na gama de 0,02% p/p - 0,8% p/p de equivalente de base livre.

Preparação da Tira de Blister

A composição misturada pode ser transferida para tiras de blister (a quantidade média nominal típica de mistura B por blister é 12,5-13,5 mg) ou o tipo geralmente utilizado para o fornecimento de pó seco para inalação e as tiras de blister foram depois vedadas do modo habitual.

Preparações Exemplificativas

Utilizando o procedimento descrito acima, podem ser preparadas as formulações exemplificativas:

Mistura N°	Massa de Estearato de magnésio	Massa de trifenilacetato de composto (II) (micronizado)	Massa de lactose	Quantidade por blister
1	130 g	5,0 g	Até 13 kg	13 mg
2	130 g	10,3 g	Até 13 kg	13 mg
3	130 g	20,7 g	Até 13 kg	13 mg
4	130 g	41,3 g	Até 13 kg	13 mg
5	130 g	82,7 g	Até 13 kg	13 mg
6	130 g	165,4 g	Até 13 kg	13 mg

Nota: A quantidade de trifenilacetato de composto (II) utilizada é com base num fator de conversão base para sal de 1,59. Por exemplo, 41 g de trifenilacetato de Composto (II) são equivalentes a 25 g da base livre.

Parâmetros de Mistura Exemplificativos (utilizando um TRV25, escala de 13 kg, mistura em pó de trifenilacetato de Composto (II) (blister de 25 microgramas))

Mistura	Tempo (min)	Velocidade Aproximada (rpm)
A	9	550
B	8,5	550

Dispositivos Inaladores de Pó Seco Exemplificativos

O brometo de composto (I) e trifenilacetato de Composto (II) como um pó de inalação podem ser administrados num dispositivo DPI contendo duas tiras de blister. Uma tira contém uma mistura

de brometo de Composto (I) micronizado (aproximadamente, 500 microgramas por blister), estearato de magnésio e lactose mono-hidratada. A segunda tira contém uma mistura de trifenilacetato de Composto (II) micronizado (aproximadamente, 25 microgramas por blister), estearato de magnésio e lactose mono-hidratada. O dispositivo DPI irá distribuir, quando atuado, os conteúdos de um blister único simultaneamente a partir de cada das duas tiras de blister. Cada tira de blister é um laminado de película duplo contendo 30 blisters por tira.

Numa forma de realização adicional, brometo de Composto (I) e trifenilacetato de Composto (II) como um pó de inalação podem ser administrados num dispositivo inalador de pó seco contendo duas tiras de blister, em que uma tira contém uma mistura de brometo de Composto (I) micronizado (aproximadamente, 125 ou 62,5 microgramas por blister), estearato de magnésio (a uma quantidade de 0,6% p/p do peso de pó total por blister) e lactose mono-hidratada. A segunda tira contém uma mistura de trifenilacetato de Composto (II) micronizado (aproximadamente, 25 microgramas por blister), estearato de magnésio e lactose mono-hidratada. A segunda tira compreende ainda opcionalmente éster S-fluorometílico do ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico (furoato de fluticasona) a uma quantidade de, aproximadamente, 100 microgramas por blister. O dispositivo DPI irá distribuir, quando atuado, os conteúdos de um blister único simultaneamente a partir de cada das duas tiras de blister. Cada tira de blister é um laminado de película duplo contendo 7, 14 ou 30 blisters cheios por tira.

Numa forma de realização adicional, brometo de Composto (I) e trifenilacetato de Composto (II) como um pó de inalação podem

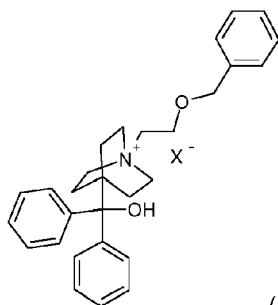
ser administrados num dispositivo inalador de pó seco contendo duas tiras de blister, em que uma tira contém uma mistura de brometo de Composto (I) micronizado (aproximadamente 125 ou 62,5 microgramas por blister), trifenilacetato de Composto (II) (aproximadamente 25 microgramas por blister), estearato de magnésio e lactose mono-hidratada. A segunda tira contém uma mistura de éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona) a uma quantidade de aproximadamente 100 microgramas por blister, e lactose mono-hidratada. O dispositivo DPI irá distribuir, quando acionado, os conteúdos de um blister único simultaneamente a partir de cada das duas tiras de blister. Cada tira de blister é um laminado de película duplo contendo 7, 14 ou 30 blisters cheios por tira.

Lisboa, 21 de fevereiro de 2018

REIVINDICAÇÕES

1. Produto de combinação farmacêutico para utilização no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e/ou asma, em que o produto compreende

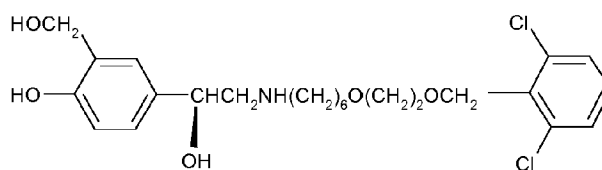
a) um composto da fórmula:



(Composto (I))

em que X^- é um anião farmacêuticamente aceitável; e

b) um composto da fórmula:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável (Composto (II));
e ainda em que o produto é administrado uma vez por dia.

2. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que para o Composto (I) o anião farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo de cloreto, brometo, iodeto, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato,

trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartarato, oxalato, succinato, mandelato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

3. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o Composto (I) é brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano.
4. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que o Composto (II) é trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol.
5. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que o Composto (I) e Composto (II) são apresentados numa forma adaptada para administração separada, sequencial ou simultânea.
6. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, numa forma adequada para administração por inalação por meio de um dispensador de medicamento selecionado de um inalador de pó seco com reservatório, um inalador de pó seco de dose unitária, um inalador de pó seco multidose pré-regulado, um inalador nasal ou um inalador de dose regulada pressurizado.
7. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o Composto (I) e Composto (II) são apresentados em composições de pó seco separadas ou numa composição de pó seco misturada.

8. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 7, em que cada composição contém um veículo, o qual é lactose.
9. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 7 ou reivindicação 8, em que cada composição contém um agente ternário.
10. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o agente ternário é estearato de magnésio, presente numa quantidade de cerca de 0,6% p/p na composição de Composto (I), e/ou numa quantidade de cerca de 1,0% p/p numa composição de Composto (II).
11. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 7 a 10, em que as referidas composições separadas estão na forma de dose unitária e ainda em que a forma de dose unitária é uma cápsula, cartucho ou embalagem blister.
12. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que o Composto (I) está presente numa quantidade de 125 mcg/dose (do catião livre) ou 62,5 mcg/dose (do catião livre).
13. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12, em que o Composto (II) está presente numa quantidade de 25 mcg/dose (da base livre).
14. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, em que o brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano e trifenilacetato de 4-{(1R)-2-

[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol são os únicos ingredientes ativos.

15. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, compreendendo ainda éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona).
16. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 15, em que o éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona) está presente numa quantidade de 100 mcg/dose.
17. Produto para utilização de acordo com a reivindicação 15 ou 16, compreendendo brometo de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, trifenilacetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol, e éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 α -carbotioico (furoato de fluticasona).
18. Produto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 17 no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD).

Lisboa, 21 de fevereiro de 2018