



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618786-2 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/40
A61K 31/58
A61K 9/00
A61P 11/06
A61P 11/08

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS
COMPREENDENDO UM SAL DE GLICOPIRRÔNIO

(30) Prioridade Unionista: 21/11/2005 GB 05 23654.2

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Barbara Haeberlin, Stephen Paul Collingwood

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006011115 de
20/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/057223 de
24/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ORGÂNICOS COMPREENDENDO UM SAL DE GLICOPIRRÔNIO. A presente invenção refere-se a medicamentos compreendendo (A) um agente antimuscarínico e (B) um corticosteróide para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

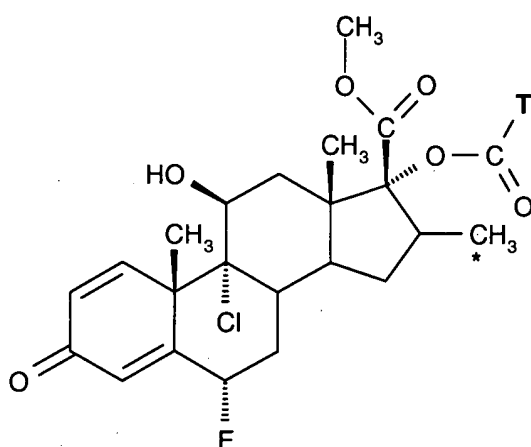


PI0618786-2

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS COMPREENDENDO UM SAL DE GLICOPIRRÔNIO**".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos e seu uso como farmacêuticos, em particular para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece m medicamento compreendendo, separadamente ou juntos (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I



onde T é um grupo orgânico cíclico monovalente tendo de 3 a 15 átomos no sistema de anéis, para administração simultânea, seqüencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Brometo de glicopirrônio ou glicopirrolato é um agente antimuscarínico que é atualmente administrado por injeção para reduzir secreções durante a anestesia e ou tomado oralmente para tratar úlceras gástricas. Schroeckenstein et al *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 82(1): 115-119 descreve o uso de glicopirrolato em uma formulação de aerossol para o tratamento da asma onde uma administração única de uma dose controlada obteve broncodilatação por até 12 horas. Mais recentemente o pedido de patente internacional WO 2001/76575 revela que glicopirrolato pode ser formulado para administração pulmonar em formulação de administração controlada que permite o agente antimuscarínico para exercer seu efeito farmacológico em um período maior do que 12 horas.

Os compostos de fórmula I são corticosteróides antiinflamatórios que são descritos no pedido de patente internacional WO 02/00679.

Foi descoberto surpreendentemente que um benefício terapêutico inesperado, particularmente um benefício terapêutico sinérgico, no tratamento das doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas pode ser obtido pela terapia de combinação usando sal de glicopirrônio e um composto de fórmula I. Por exemplo, é possível usando esta terapia de combinação reduzir consideravelmente as dosagens requeridas de um ou de ambos os dois ingredientes ativos para um dado efeito terapêutico comparado com aqueles requeridos usando tratamento com o ingrediente ativo sozinho, minimizando assim possivelmente efeitos colaterais indesejáveis. Em particular, foi descoberto que essas combinações induzem uma atividade antiinflamatória que é significativamente maior do que aquela induzida pelo brometo de glicopirrônio ou um composto de fórmula I sozinho. A quantidade de um composto de fórmula I em particular necessária para um dado efeito antiinflamatório pode ser significativamente reduzida quando usada em mistura com brometo de glicopirrônio, reduzindo assim o risco de efeitos colaterais indesejáveis pela exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento das doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Além disso, usando a terapia de combinação da invenção, particularmente usando composições contendo brometo de glicopirrônio e um composto de fórmula I, podem ser preparados medicamentos que têm um rápido início de ação e uma longa duração de ação. Além disso, usando tal terapia de combinação, podem ser preparados medicamentos que resultam em uma melhoria significativa da função pulmonar. Usando a terapia de combinação da invenção, podem ser preparados medicamentos que propiciam melhor controle das doenças obstrutivas ou inflamatórias obstrutivas das vias aéreas, ou uma redução nas exacerbações de tais doenças. Usando as composições da invenção, podem ser usados medicamentos que podem ser usados por demanda no tratamento auxiliar das doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou que podem reduzir ou auxiliar a necessidade para tratamento de medicamentos auxiliares de curta ação tal como salbutamol ou terbutalina; assim os medicamentos baseados nas composições da invenção facilitam o tratamento de uma doença obstrutiva ou inflamatória

das vias aéreas com um único medicamento.

Dessa maneira, em um segundo aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de quantidades eficazes de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I, opcionalmente juntos com pelo menos um veículo farmaceutica-
5 mente aceitável.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas compreende a administração a um indivíduo necessitado de tal tratamento
10 de quantidades eficazes de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I.

A invenção fornece adicionalmente o uso de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I na preparação de um medicamento para terapia de combinação através de administração simultânea, seqüenci-
15 al ou separada de (A) e (B) no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Os termos usados no relatório têm os seguintes significados:

"C₁-C₄-alquila" representa C₁-C₄-alquila de cadeia linear ou ramificada, que pode ser metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila,
20 isobutila ou terc-butila.

"C₁-C₄-alquilamino" representa C₁-C₄-alquila substituída por amino conforme definido anteriormente.

"(Di-C₁-C₄-alquil)amino" representa C₁-C₄-alquila dissubstituída por amino conforme definido anteriormente.

25 "Halo-C₁-C₄-alquila" representa C₁-C₄-alquila conforme definida anteriormente substituída por um ou mais, preferencialmente um, dois ou três átomos de halogênio, preferencialmente átomos de flúor ou cloro.

"Hidróxi-C₁-C₄-alquila" representa C₁-C₄-alquila conforme definida anteriormente substituída por um ou mais, preferencialmente um, dois ou
30 três grupos hidróxi.

"C₁-C₄-alcóxi" representa C₁-C₄-alcóxi de cadeia linear ou ramificado e pode ser metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-

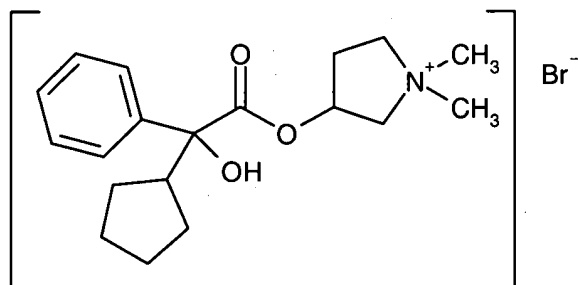
butóxi ou terc-butóxi.

"C₁-C₄-alquiltio" representa C₁-C₄-alquiltio de cadeia linear ou ramificado e pode ser metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio ou terc-butiltio.

5 Em um aspecto, a presente invenção fornece um medicamento compreendendo, separadamente ou juntos (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I, para administração simultânea, seqüencial ou separada no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

10 Sais de glicopirrônio incluem brometo de glicopirrônio, também conhecido como glicopirrolato, que é conhecido ser um agente antimuscarínico. Mais especificamente ele inibe a ligação da acetil colina aos receptores muscurínicos M3 inibindo assim a broncoconstrição.

O glicopirrolato é um sal de amônio quaternário. Contra-íons adequadas são contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluindo, por exemplo, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoracetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartarato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato ou trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 15 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanossulfonato e benzenossulfonato. Seu sal de brometo, a saber brometo de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio tem a seguinte fórmula estrutural.



e pode ser preparado usando os procedimentos descritos na patente US 2956062.

25 O glicopirrolato tem dois centros estereogênicos e desse modo existe em quatro formas isoméricas, a saber brometo de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-,

(3R,2'S)- e (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, conforme descrito nos relatórios de patente US 6307060 e US 6.613.795. Os conteúdos desses relatórios de patente são incorporados por referência neste relatório. A presente invenção engloba o uso de uma ou mais formas isoméricas, especialmente o isômero 3S,2'R, o isômero 3R,2'R ou o isômero 2S,2'R, incluindo enantiômeros simples, misturas de diaestereômeros, ou racematos, especialmente brometo de (3S,2'R/3R,2'S) -3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

Os compostos de fórmula I são descritos, juntamente com os procedimentos para a sua preparação no pedido de patente internacional WO 02/00679, cujo conteúdo é incorporado por referência neste relatório. Esses compostos exibem surpreendentemente baixos efeitos colaterais sistêmicos em doses terapeuticamente eficazes e têm uma longa duração de ação, com um potencial para administração uma vez por dia.

Em uma modalidade, T é um grupo aromático tendo um anel heterocíclico de 5 membros com um, dois ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo o anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de halogênio, C₁-C₄-alquila, halo-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquil-tio, ciano ou hidróxi-C₁-C₄-alquila e sendo o anel heterocíclico opcionalmente fundido ou um anel de benzeno. Tais grupos aromáticos heterocíclicos incluem aqueles nos quais o anel heterocíclico tem um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel ou átomo de oxigênio e um ou dois átomos de nitrogênio no anel, ou um átomo de enxofre e um ou dois átomos de nitrogênio no anel, especialmente um anel de pirrol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, imidazol, pirazol, furazano, tiazol, ou tiadiazol. Grupos aromáticos heterocíclicos especialmente preferidos são grupos pirrolila, furila e tienila opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de grupos halogênio (particularmente cloro ou bromo), C₁-C₄-alquila (particularmente metila ou etila), halo-C₁-C₄-alquila (particularmente trifluór-metila), C₁-C₄-alcóxi (particularmente metóxi), C₁-C₄-alquiltio (particularmente metiltio), ciano ou hidróxi-C₁-C₄-alquila (particularmente hidroximetila); isoxazolila, imidazolila, pirazolila,

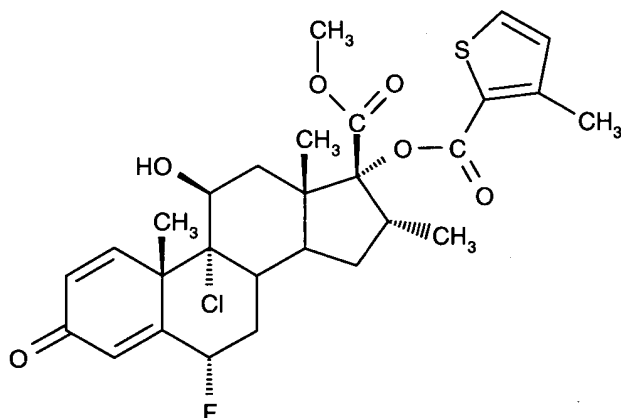
tiazolila ou tiadiazolila opcionalmente substituídos por um ou dois grupos C₁-C₄-alquila; e grupos benzofurila, benzotienila e benzofurazanila.

Em uma outra modalidade, T é um grupo aromático heterocíclico tendo um anel heterocíclico de 6 membros com um, dois ou três heteroátomos, preferencialmente nitrogênio, sendo o anel heterocíclico não substituído ou substituído por um ou mais, preferencialmente um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, C₁-C₄-acilóxi, amino, C₁-C₄-alquil-amino, di-(C₁-C₄-alquil)amino, C₁-C₄-alquil, hidróxi-C₁-C₄-alquila, halo-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, ou C₁-C₄-alquiltio e sendo o anel heterocíclico opcionalmente fundido a um anel benzênico. Tais grupos aromáticos heterocíclicos preferidos incluem aqueles nos quais o grupo heterocíclico tem um ou mais átomos de nitrogênio no anel, especialmente um anel de piridina, pirimidina, pirazina ou piridazina. Grupos aromáticos heterocíclicos especialmente preferidos são grupos piridila, pirimidinila e pirazinila, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio (particularmente cloro) ou C₁-C₄-alquila (especialmente metila ou n-butila).

Nos compostos de fórmula I, o grupo metila indicado na posição 16 do sistema de anel cortico-esteróide pode estar na conformação alfa ou beta. Os compostos 16- α -metila são os preferidos.

Os compostos de fórmula I especialmente preferidos são aqueles onde o grupo 16-metila tem a conformação alfa e T é 5-metil-2-tienila, N-metil-2-pirrolila, ciclopropila, 2-furila, 3-metil-2-furila, 3-metil-2-tienila, 5-metil-3-isoxazolila, 3,5-dimetil-2-tienila, 2,5-dimetil-3-furila, 4-metil-2-furila, 4-(dimetilamino)fenila, 4-metilfenila, 4-etilenila, 2-piridila, 4-pirimidila ou 5-metil-2-pirazinila ou o grupo 16-metila tem a conformação beta e R é ciclopropila.

Um composto de fórmula I particularmente preferido é o éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta-[a]fenantren-17-ílico do ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico, que tem a fórmula



Os compostos de fórmula I nos quais T contém um grupo básico são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I incluem aqueles ácidos

5 inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico e ácido butírico, ácidos hidróxi alifáticos tais como ácido láctico,

10 ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido maléico ou ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, ácidos hidróxi aromáticos tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidro-

15 xinaftaleno-2-carboxílico e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Esses sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I através de procedimentos de formação de sais.

A administração do medicamento ou da composição farmacêutica conforme descrito anteriormente, ou seja, com (A) e (B) em mistura ou

20 separados, é preferencialmente por inalação, ou seja, (A) e (B) ou a mistura deles estão na forma inalável.

A forma inalável do medicamento pode ser, por exemplo, uma composição atomizável tal como um aerosol compreendendo os ingredientes ativos, ou seja, (A) e (B) separadamente ou em mistura, em solução ou dis-

25 persão em um propelente, ou uma composição nebulizável compreendendo

uma solução ou dispersão do ingrediente ativo em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico. Por exemplo, a forma inalável do medicamento pode ser um aerossol compreendendo uma mistura de (A) e (B) em solução ou dispersão em um propelente. em um outro exemplo, a forma inalável é uma
5 composição nebulizável compreendendo uma dispersão de (A) e (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico.

Uma composição de aerossol adequada para uso como a forma inalável do medicamento pode compreender o ingrediente ativo em solução ou dispersão em um propelente, que pode ser escolhido de quaisquer dos
10 propelentes conhecidos na técnica. Tais propelentes adequados incluem hidrocarbonetos tais como n-propano, n-butano ou isobutano ou misturas de dois ou mais hidrocarbonetos, e hidrocarbonetos substituídos por halogênio, por exemplo, metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos ou ciclobutanos substituídos por cloro e/ou flúor, tais como diclorodifluormetano (CFC-
15 12), triclorofluormetano (CFC-11), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoretano (CFC-114) ou, particularmente 1,1,1,2-tetrafluoretano (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,4-heptafluorpropano (HFA-227), difluorclorometano (HCFC-22) ou misturas de dois ou mais de tais hidrocarbonetos substituídos por halogênio.

Quando os ingrediente ativo estiver presente em suspensão no
20 propelente, ou seja, quando ele estiver presente na forma particulada dispersa no propelente, a composição de aerossol pode conter também um lubrificante e um tensoativo, que podem ser escolhidos daqueles lubrificantes e tensoativos conhecidos na técnica. Outras composições de aerossol adequadas incluem composições ou substancialmente livres de tensoativos. A
25 composição de aerossol pode conter até cerca de 5% em peso, por exemplo, 0,0001 a 5%, 0,001 a 3%, 0,001 a 2%, 0,001 a 1%, 0,001 a 0,1% ou 0,001 a 0,01%, mas preferencialmente 0,01 a 0,5% em peso do ingrediente ativo, baseado no peso do propelente. Quando presente, o lubrificante e o tensoativo podem estar em uma quantidade de até 5% e 0,5% em peso da
30 composição de aerossol. A composição de aerossol pode conter também um co-solvente tal como etanol em uma quantidade de 30% em peso da composição, particularmente para administração de um equipamento de inalação

de dose pressurizada controlada. A composição de aerossol pode conter adicionalmente um agente de carga, por exemplo, um açúcar tal como lactose, sacarose, dextrose, manitol ou sorbitol, em uma quantidade de até, por exemplo, 20%, usualmente 0,001 a 1%, usualmente 0,001 a 1%, em peso a
5 composição.

Em uma outra modalidade da invenção, a forma inalável do medicamento é um pó seco, ou seja, (A) e (B) estão presentes em um pó seco compreendendo (A) e (B) finamente divididos juntamente com pelo menos um veículo particulado farmaceuticamente aceitável, que pode ser um ou
10 mais materiais conhecidos como veículos em composições de inalação de pó seco, por exemplo, sacarídeos, incluindo monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e álcoois de açúcares tais como arabinose, glicose, frutose, ribose, manose, sacarose, trealose, lactose, maltose, amidos, dextrano, manitol ou sorbitol. Um veículo especialmente preferido é a lactose,
15 por exemplo, monoidrato de lactose ou lactose anidra. O pó seco pode estar contido como doses unitárias em cápsulas de, por exemplo, gelatina ou plástico, ou em vesículas (por exemplo, de alumínio ou plástico), para uso em um dispositivo de inalação de pó seco, que pode ser um dispositivo dose única ou de dose múltipla, preferencialmente em unidades de dosagem de
20 (A) e/ou (B) juntamente com o veículo em quantidades para fazer com que o peso total de pó por cápsula situe-se na faixa de 5 mg a 50 mg. Alternativamente, o pó seco pode estar contido em um reservatório em um dispositivo de inalação de pó de múltiplas doses adaptado para administrar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco por atuação.

25 Na forma de particulado finamente dividido do medicamento, e na composição de aerossol onde pelo menos um dos ingredientes ativos estão presentes na forma particulada, o ingrediente ativo pode ter um diâmetro médio de partícula de até cerca de 10 μm , por exemplo, 0,1 a 5 μm , preferencialmente 1 a 5 μm . O veículo particulado, quando presente, geralmente tem um diâmetro de partícula máximo de até 500 μm , preferencialmente
30 de até 400 μm , e convenientemente tem um diâmetro médio de partícula de 40 a 300 μm , por exemplo, 50 a 250 μm . O tamanho de partícula do ingredi-

ente ativo, e aquele do veículo particulado quando presente nas composições de pó seco, pode ser reduzido ao nível desejado através de métodos convencionais, por exemplo, por moagem em um moinho a jato de ar, moinho de bolas e moinho vibrador, peneiração, microprecipitação, secagem por atomização, liofilização ou cristalização controlada de solventes convencionais ou de meio supercrítico.

O medicamento inalável pode ser administrado usando um dispositivo de inalação adequado para a forma inalável, sendo tais dispositivos bem-conhecidos na técnica. Dessa maneira, a invenção fornece também um produto farmacêutico compreendendo um medicamento ou composição farmacêutica conforme descrito anteriormente na forma inalável conforme descrito anteriormente em associação com um ou mais dispositivos de inalação. em um aspecto adicional, a invenção fornece um dispositivo de inalação, ou um pacote de dois ou mais dispositivos de inalação, contendo um medicamento ou composição farmacêutica conforme descrita anteriormente na forma inalável conforme descrito anteriormente.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo for uma composição de aerossol, o dispositivo de inalação pode ser um frasco de aerossol equipado com uma válvula adaptada para administrar uma dose controlada, tais como 10 a 100 μ l, por exemplo, 25 a 50 μ l, da composição, ou seja, um dispositivo conhecido como um inalador de dose controlada. Tais frascos de aerossol e procedimentos adequados para conter dentro deles as composições de aerossol sob pressão são bem-conhecidos daqueles versados na técnica de terapia de inalação. Por exemplo, uma composição de aerossol pode ser administrada de uma lata revestida conforme descrito, por exemplo, em EP-A-0642992.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo for uma dispersão aquosa, orgânica ou aquosa/orgânica nebulizável, o dispositivo de inalação pode ser um nebulizador conhecido, por exemplo, um nebulizador pneumático convencional tal como um nebulizador a jato de ar, ou um nebulizador ultra-sônico, que pode conter, por exemplo, de 1 a 50 ml, comumente de 1 a 10 ml, da dispersão, ou um nebulizador segurado na mão, algumas vezes

referido como um inalador de névoa macia ou de pulverização macia, por exemplo, um dispositivo eletronicamente controlado tal como um AERx (A-radigm, Estados Unidos) ou Aerodose (Aerogen) ou um dispositivo mecânico tal como um nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite
5 volumes de nebulização muito menores, por exemplo, 10 a 100 µl, do que os nebulizadores convencionais.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo estiver na forma particulada finamente dividida, o dispositivo de inalação pode ser, por exemplo, um dispositivo de inalação de pó seco adaptado para administrar pó
10 seco de uma cápsula ou vesícula contendo um pó seco compreendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou (B) ou um dispositivo de inalação de pó seco de múltiplas doses (MDDPI) adaptado para administrar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou (B) por atuação. A composição de pó seco contém preferencialmente
15 um diluente ou veículo, tal como lactose, e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração de desempenho do produto devido à umidade, por exemplo, estearato de magnésio, tipicamente de 0,05-2,0%. Tais dispositivos de inalação de pó seco adequados são bem-conhecidos. Por exemplo, um dispositivo adequado para administração de pó seco na forma encapsu-
20 lada é aquela descrita em US 3991761, enquanto que os dispositivos MDDPI adequados incluem aqueles escritos em WO 97/20859 e WO 97/30743.

O medicamento da invenção é preferencialmente uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um compostos de fórmula I, preferencialmente junto com pelo menos
25 um veículo farmaceuticamente aceitável conforme descrito anteriormente.

A razão em peso do sal de glicopirrônio para o compostos de fórmula I pode ser, por exemplo, em geral, de 2;1 a 1:2000, por exemplo de 1:1 a 1:1000, de 1:2 a 1:100, ou de 1:5 a 1:50. Mais usualmente, esta razão é de 1:10 a 1:25, por exemplo, de 1:15 a 1:25. Os dois fármacos podem ser
30 administrados separadamente na mesma razão. Exemplos específicos desta razão, ao número inteiro mais próximo, incluem 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24 e 1:25.

Uma dose diária adequada de (A) o sal de glicopirrônio, particularmente como o sal de brometo, por inalação pode ser de 10 µg a 2000 µg, preferencialmente de 20 a 1000 µg e especialmente de 20 a 800 µg, por exemplo, de 30 a 500 µg.

- 5 Uma dose diária adequada de (B) um compostos de fórmula I por inalação pode ser de 50 a 2000 µg, por exemplo de 100 a 2000 µg de 100 a 1600 µg, de 100 a 1000 µg ou de 100 a 800 µg, preferencialmente de 200 a 500 µg, por exemplo, de 200 a 400 µg.

- 10 Uma dose unitária adequada de (A) o sal de glicopirrônio, particularmente como o sal de brometo, por inalação pode ser de 10 µg a 2000 µg, preferencialmente de 20 a 1000 µg, e especialmente de 20 a 800 µg, por exemplo, de 30 a 500 µg.

- 15 Uma dose unitária adequada de (A) um composto de fórmula I por inalação pode ser de 50 µg a 2000 µg, por exemplo de 100 a 2000 µg, de 100 a 1000 µg, ou de 100 a 800 µg, preferencialmente de 200 a 500 µg, por exemplo de 200 a 400 µg.

- 20 Essas doses unitárias podem ser administradas uma ou duas vezes ao dia de acordo com as doses diárias mencionadas anteriormente. Uma dose única é preferida pois esta é conveniente para o paciente e encoraja a concordância. As doses precisas de (A) e (B) usadas irão naturalmente depender da condição a ser tratada, do paciente e da eficiência do dispositivo de inalação.

- 25 Em uma modalidade preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um pó seco em uma cápsula contendo doses unitárias de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I conforme definido anteriormente, por exemplo, por inalação de um inalador de dose única, contendo adequadamente a cápsula uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e (B) e uma dose unitária de um composto de fórmula I, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável conforme descrito anteriormente em uma quantidade para fazer com que o
30 peso total do pó seco por cápsula situe-se entre 5 mg e 50 mg, por exemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg ou 50 mg.

Em uma outra modalidade da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um pó seco para administração de um reservatório de pó seco de múltiplas adaptado para administrar, por exemplo, 3 mg a 25 mg de pó contendo uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I por atuação.

Em uma outra modalidade preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um aerossol compreendendo (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I em um propelente conforme descrito anteriormente, opcionalmente junto com um tensoativo e/ou um agente de carga e/ou um co-solvente tal como etanol conforme descrito anteriormente, para administração de um inalador de dose controlada para administrar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e uma dose unitária de (B) um composto de fórmula I, ou uma fração conhecida de uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e uma fração conhecida de uma dose unitária de (B) um composto de fórmula I por atuação. Assim se, por exemplo, o inalador administrar metade das doses unitárias de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I por atuação, as doses unitárias podem ser administradas através de duas atuações do inalador.

De acordo com o mencionado acima, a invenção fornece também um kit farmacêutico compreendendo (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I em formas de dosagem unitárias separadas, sendo as referidas formas adequadas para administração de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I em quantidades eficazes. Tal kit compreende adequadamente em adição um ou dois dispositivos para administração de (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I. Por exemplo, o kit pode compreender um ou mais dispositivos de inalação de pó seco adaptados para administrar pó seco de uma cápsula, juntamente com cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma dose unitária de (B) um composto de fórmula I. em um outro exemplo, o kit pode compreender um dispositivo de inalação de pó seco de múltiplas doses

contendo no seu reservatório do mesmo um pó seco compreendendo (A) um sal de glicopirrônio e um dispositivo de inalação de pó seco de múltiplas doses contendo no seu reservatório um pó seco compreendendo (B) um composto de fórmula I. em um outro exemplo, um kit pode compreender um inalador de dose controlada contendo um aerossol compreendendo (A) um sal de glicopirrônio em um propelente e um inalador de dose controlada compreendendo (B) um composto de fórmula I em um propelente.

Os medicamentos da invenção são vantajosos no tratamento da doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, exibindo propriedades broncodilatadoras e antiinflamatórias altamente eficazes. Por exemplo, é possível usar a terapia de combinação da invenção para reduzir as dosagens de corticosteróide requeridas para um dado efeito terapêutico comparadas com aquelas requeridas usando tratamento com um corticosteróide apenas, minimizando assim possivelmente os efeitos colaterais indesejáveis.

Em particular, essas combinações, particularmente quando (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I estão na mesma composição, facilita a obtenção de um alto efeito antiinflamatório, de tal modo que a quantidade de corticosteróide necessária para um dado efeito antiinflamatório pode ser reduzida quando usada em mistura com (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I, reduzindo assim o risco de efeitos colaterais indesejáveis pela exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento das doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas. Além disso, usando as combinações da invenção, podem ser preparados medicamentos que têm rápido início de ação e uma longa duração de ação. Além disso, usando tal terapia de combinação, podem ser preparados medicamentos que resultem em uma melhoria significativa na função pulmonar. em um outro aspecto, usando a terapia de combinação da invenção, podem ser preparados medicamentos que propiciem controle eficaz das doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou uma redução na exacerbação de tais doenças. em um aspecto adicional, usando as composições da invenção contendo (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I podem ser preparados medicamentos que reduzem ou eliminam a necessidade de tra-

tamento de curta ação, medicamentos auxiliares tais como salbutamol ou terbutalina; assim as composições da invenção facilitam o tratamento de uma doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas com um único medicamento.

- 5 O tratamento das doenças inflamatórias obstrutivas das vias aéreas de acordo com a invenção pode ser tratamento sintomático ou profilático. As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas as quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluem ambas as asmas intrínseca (não alérgica) e extrínseca (alérgica), asma
10 branda, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercícios, asma ocupacional e asma induzida seguida de infecção bacteriana. O tratamento da asma deve ser também entendido como englobando o tratamento de indivíduos, por exemplo, de menos de 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de respiração difícil e diagnosticados ou diagnosticáveis
15 como "crianças ofegantes", uma estabelecida categoria de paciente de grande preocupação médica e agora frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou de fase precoce. (Pra conveniência esta condição asmática particular é referida como "síndrome da criança ofegante".)

- A eficiência profilática no tratamento da asma será evidenciada
20 pela reduzida frequência ou severidade do ataque sintomático, por exemplo, de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhoria da função pulmonar ou melhoria na hiperatividade das vias aéreas. Ela pode ser mais evidenciada pela necessidade reduzida de outra terapia sintomática, ou seja, terapia para ou pretendida para restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorrer, por exemplo, antiinflamatória (por exemplo, corticosteróides)
25 ou broncodilatadora. O benefício profilático na asma pode em particular ser evidente em sujeitos propensos a "imersão matinal". A "imersão matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma substancial percentagem de asmáticos e caracterizada por ataque asmático, por exemplo, entre
30 cerca de 4 a 6 horas da manhã, isto é, em um período normalmente substancialmente distante de qualquer terapia sintomática da asma administrada anteriormente.

Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas as quais a presente invenção é aplicável incluem ferida pulmonar aguda (ALI), síndrome do sofrimento respiratório agudo (ARDS), doença das vias aéreas ou do pulmão pulmonar obstrutiva crônica (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica e enfisema; bronquiectase e exacerbação da hiperatividade das vias aéreas conseqüente de outras terapias com fármacos, em particular outra terapia de fármaco inalado. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas as quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional dos pulmões acompanhada por obstrução das vias aéreas, quer seja crônica ou aguda, e ocasionada pela inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênero, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

O medicamento da presente invenção pode conter adicionalmente um ou mais agentes co-terapêuticos tais como substâncias de fármacos antiinflamatórios broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes ou antitussígenos, particularmente no tratamento das doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas tais como aquelas mencionadas acima, por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou os efeitos colaterais potencias de tais fármacos.

Os agentes co-terapêuticos incluem agonistas de A_{2A} , antagonistas de A_{2B} , anti-histamínicos, agonistas do adrenorreceptor beta-2, antagonistas de LTB₄, inibidores de PDE4, mucolíticos, inibidores da lopoproteinase de metal matriz (MMPi's), leucotrienos, antibióticos, anti-neoplásticos, peptídeos, vacinas, nicotina, inibidores da elastase e cromoglicato de sódio.

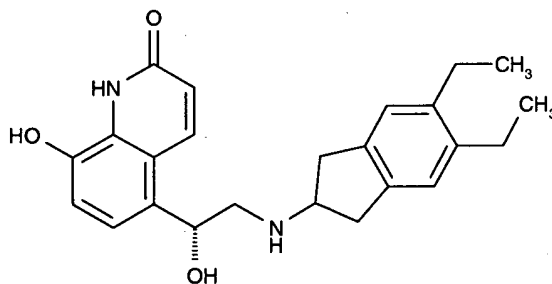
Antagonistas de A_{2A} adequados incluem aqueles descritos em EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, 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 e WO 04/046083.

Antagonistas de A_{2B} adequados incluem aqueles descritos em WO 02/42298 e WO 03/042214.

- 5 Substâncias de fármacos anti-histamínicos incluem cloridrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetinden, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina e tefenadina bem como aqueles descritos em WO 03/099807,
10 WO 04/026841 e JP 2004107299.

- Agonistas do adrenoceptor beta-2 incluem albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol, TA-2005, GSK159797 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e compostos (na forma livre ou de sal) de
15 fórmula I de WO 0075114, cujo documento é incorporado por referência neste relatório, preferencialmente os compostos dos Exemplos dos mesmos, especialmente um composto de fórmula



- e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, bem como os compostos (na forma livre ou de sal ou solvate) de formula I de WO 04/16601, e também os compostos de EP 147719, EP 1440966, JP 05025045, WO
20 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921,
25 WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, EP1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US

2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 e WO 05/07908.

Inibidores da caspase adequados, incluindo os inibidores da enzima conversora P da interleucina-I (ICE), incluem aqueles descritos em CA 2109646, GB 2.278.276 EP 519748, EP 547 699, EP 590 650, EP 628550, EP 644 197, EP 644198, US 5411985, US 5416013, US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 6054487, US 6531474, US 20030096737, WO 93/05071, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673, WO 95/05152, WO 95/35308, WO 97/22618, WO 97/22619, WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129, WO 98/41232, WO 99/06367, WO 99/65451, WO 01/119373 e WO 03/32918.

Antagonistas de LTB₄ adequados incluem LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 e aqueles descritos em US 5451700 e WO 04/108720.

Antagonistas de LTD₄ adequados incluem montelukast e zafirlukast.

Inibidores de PDE4 incluem os inibidores de PDE4 tais como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-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 (Oglemilast, Glenmark), e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, 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 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995,

WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 e WO 05/090345.

Enquanto (A) o sal de glicopirrônio é um agente antimuscarínico, o medicamento da presente invenção inclui opcionalmente um ou mais a-
 5 gentes antimuscarínicos tais como brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio, CHF 4226 (Chiesi), ou aqueles descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285 e
 10 WO 05/077361.

Embora os composto de fórmula I sejam um esteróide, o medicamento da presente invenção inclui opcionalmente um ou mais agentes esteróides, por exemplo, glucocorticosteróides tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, furoato de mometaso-
 15 na, ciclesonida, ou esteróides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920, agonistas do receptor glucocorticóide não esteróide, tais como aqueles descritos em DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO
 20 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 e WO 05/05452.

Exemplos

A invenção é ilustrada pelos exemplos a seguir, nos quais as partes são partes em peso a menos que mencionado em contrário.

25 Nos exemplos o glicolato é comercialmente disponível como um racemato, mas podem ser preparados usando os procedimentos descritos em US 2956062. O Composto B é o éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta-[a]fenantren-17-ílico do áci-
 30 do 3-metil-tiofeno-2-carboxílico e é preparado usando os procedimentos descritos em WO 02/00679.

Exemplo 1

Uma composição de aerossol adequado para administração de uma lata de um inalador pressurizado de dose controlada é preparada misturando-se os ingredientes listados na Tabela 1 abaixo. O glicopirrolato e o Composto B são moídos a um diâmetro médio de partícula de 1-5 μm .

5 Tabela 1

Ingrediente	% em peso
Glicopirrolato	0.012
Composto B	0.250
Etanol (absoluto)	2.500
Ácido oleico	0.05
HFA 227	60.718
HFA134a	36.470

Exemplo 2

Um pó seco adequado para administração do reservatório do inalador de múltiplas doses descrito em WO97/20859 é preparado misturando-se os ingredientes listados na Tabela 2 abaixo. O glicopirrolato e o Composto B são moídos a tamanho médio de partícula de 1-5 μm . O monoidrato tem um diâmetro de partícula abaixo de 300 μm .

Tabela 2

Ingrediente	% em peso
Glicopirrolato	0.5
Composto B	5.00
Monoidrato de lactose	94.50

Exemplo 3

Um pó seco adequado para administração do reservatório do inalador de múltiplas doses descrito em WO97/20859 é preparado misturando-se 30 partes de glicopirrolato que foi moído a diâmetro médio de partícula de 1-5 μm em um moinho a jato de ar, 250 partes do Composto B que foi similarmente moído a um diâmetro médio de partícula de 1-5 μm e 4720 partes de monoidrato de lactose tendo um diâmetro médio de partícula abaixo de 300 μm .

Exemplo 4-92

O Exemplo 3 é repetido, mas usando as quantidades dos ingredientes mostrados na Tabela 3 abaixo em lugar das quantidades usadas

naquele Exemplo.

Tabela 3

Exemplo	Glicopirrolato (Partes)	Composto B (Partes)	Monoidrato de lactose (Partes)
4	25	50	4925
5	25	100	4875
6	25	150	4825
7	25	200	4775
8	12	50	4938
9	12	100	4888
10	12	150	4838
11	12	200	4788
12	12	250	4738
13	50	50	4900
14	50	100	4850
15	50	150	4800
16	50	200	4750
17	50	250	4700
18	100	50	4850
19	100	100	4800
20	100	150	4750
21	100	200	4700
22	100	250	4650
23	200	50	4750
24	200	100	4700
25	200	150	4650
26	200	200	4600
27	200	250	4550
28	400	50	4550
29	400	100	4500
30	400	150	4450
31	400	200	4400
32	400	250	4350
33	12	50	9938
34	12	100	9888
35	12	150	9838
36	12	200	9788
37	12	250	9738
38	25	50	9925
39	25	100	9875
40	25	150	9825
41	25	200	9775
42	25	250	9725
43	50	50	9900
44	50	100	9850
45	50	150	9800

Tabela 3 continuação

Exemplo	Glicopirrolato (Partes)	Composto B (Partes)	Monoidrato de lactose (Partes)
46	50	200	9750
47	50	250	9700
48	100	50	9850
49	100	100	9800
50	100	150	9750
51	100	200	9700
52	100	250	9650
53	200	50	9750
54	200	100	9700
55	200	150	9650
56	200	200	9600
57	200	250	9550
58	400	50	9550
59	400	100	9500
60	400	150	9450
61	400	200	9400
62	400	250	9350
63	12	50	14938
64	12	100	14888
65	12	150	14838
66	12	200	14788
67	12	250	14738
68	25	50	14925
69	25	100	14875
70	25	150	14825
71	25	200	14775
72	25	250	14725
73	50	50	14900
74	50	100	14850
75	50	150	14800
76	50	200	14750
77	50	250	14700
78	100	50	14850
79	100	100	14800
80	100	150	14750
81	100	200	14700
82	100	250	14650
83	200	50	14750
84	200	100	14700
85	200	150	14650
86	200	200	14600
87	200	250	14550
88	400	50	14550

Tabela 3 continuação

Exemplo	Glicopirrolato (Partes)	Composto B (Partes)	Monoidrato de lactose (Partes)
89	400	100	14500
90	400	150	14450
91	400	200	14400
92	400	250	14350

Exemplos 93-181

- O exemplo 3 é repetido, mas usando as quantidades de ingredientes mostradas na Tabela 3 em lugar das quantidades usadas no Exemplo,
- 5 mas contendo também 0,5% em peso de estearato de magnésio.

Exemplos 182-270

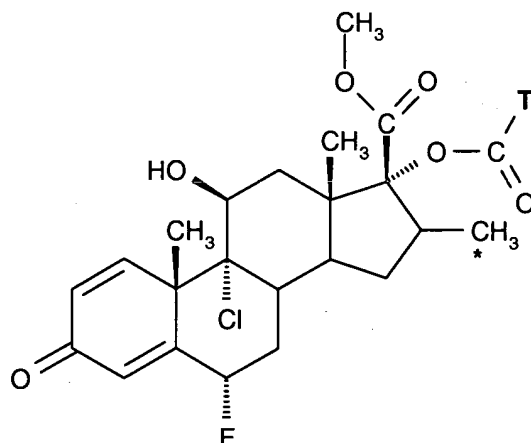
O exemplo 3 é repetido, mas usando as quantidades de ingredientes mostradas na Tabela 3 em lugar das quantidades usadas no Exemplo, mas contendo também 1,0% em peso de estearato de magnésio.

10 **Exemplo 271**

- São preparadas cápsulas de gelatina adequadas para uso em um inalador em cápsula tais como aquelas descritas em US3991761, cada cápsula contendo um pó seco obtido misturando-se 30 µg de glicopirrolato que foi moído a um diâmetro médio de partícula de 1 a 5 µm em um moinho
- 15 a jato de ar, 250 µg de Composto B que foi similarmente moído a um diâmetro médio de partícula de 1 a 5 µm e 24738 µg de monoidrato de lactose tendo um diâmetro médio de partícula abaixo de 300 µm.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento compreendendo, separadamente ou juntos (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I



onde T é um grupo orgânico cíclico monovalente tendo de 3 a 15 átomos no sistema de anéis, para administração simultânea, seqüencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

2. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, que é uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de quantidades eficazes de (A) e (B) opcionalmente juntos com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

3. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual o sal de glicopirrônio é um racemato ou uma mistura de diaestereômeros.

4. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual o sal de glicopirrônio é um enantiômero único.

5. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação anterior, no qual o sal de glicopirrônio é o brometo de glicopirrônio.

6. Medicamento de acordo com a reivindicação 4, no qual o sal de glicopirrônio é o brometo de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio ou brometo de (3R,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

7. Medicamento de acordo com a reivindicação 3, no qual o sal de glicopirrônio é o brometo de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

8. Medicamento de acordo com um composto como definido em

qualquer reivindicação anterior, no qual (B) é um composto de fórmula I onde T é um grupo aromático heterocíclico tendo uma anel heterocíclico de 6 membros com um, dois ou três heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo o anel heterocíclico não substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de halogênio, C₁-C₄-alquila, halo-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, ciano ou hidróxi-C₁-C₄-alquila, e sendo o anel hererocíclico opcionalmente fundido a um anel de benzeno.

9. Medicamento de acordo com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual (B) é um composto de fórmula onde T é um grupo aromático heterocíclico tendo uma anel heterocíclico de 6 membros tendo um ou dois substituintes selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, C₁-C₄-acilóxi, amino, C₁-C₄ alquilamino, di-(C₁-C₄-alquil) amino, C₁-C₄-alquila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, halo-C₁-C₄-alquila C₁-C₄-alcóxi, ou C₁-C₄-alquiltio e sendo o anel heterocíclico opcionalmente fundido a um anel de benzeno.

10. Medicamento de acordo com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual (B) é um composto de fórmula onde T é 5-metil-2-tienila, N-metil-2-pirrolila, ciclopropila, 2-furila, 3-metil-2-furila, 3-metil-2-tienila, 5-metil-3-isoxazolila, 3,5-dimetil-2-tienila, 2,5-dimetil-3-furila, 4-metil-2-furila, 4-(dimetilamino)fenila, 4-metilfenila, 4-etil-fenila, 2-piridila, 4-pirimidila ou 5-metil-2-pirazinila ou o grupo 16-metila indicado tem a conformação beta e R é ciclopropila.

11. Medicamento de acordo com a reivindicação 8 ou 10, no qual (B) é o éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta-[a]fenantren-17-ílico do ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico.

12. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação anterior, que está na forma inalável e é

- (i) um aerossol compreendendo um mistura de (A) e (B) em solução ou dispersão em um propelente;
- (ii) uma combinação de um aerossol contendo (A) em solução

ou dispersão em um propelente, com um aerossol contendo (B) em solução ou dispersão em um propelente;

(iii) uma composição nebulizável compreendendo uma dispersão de (A) e (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico; ou

(iv) uma combinação de uma dispersão de (A) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico com uma dispersão de (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico.

13. Medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, no qual (A) e (B) estão presentes na forma inalável como um pó seco compreendendo (A) e (B) finamente divididos juntamente com pelo menos um veículo particulado farmacologicamente aceitável.

14. Medicamento de acordo com a reivindicação 12 ou 13, no qual (A) e (B) têm um diâmetro médio de partícula de até μm .

15. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, que é um pó seco em uma cápsula, a cápsula contendo uma dose unitária de (A), uma dose unitária de (B) e um veículo farmacologicamente aceitável em uma quantidade para fazer com que o peso total do pó seco situe-se entre 5 mg e 50 mg; ou

um aerossol compreendendo (A) e (B) em um propelente, opcionalmente juntamente com um tensoativo e/ou um agente de carga e/ou um co-solvente adequado para administração de um inalador de dose controlada para administrar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A) e uma dose unitária de (B), ou uma fração conhecida de uma dose unitária de (A) e uma fração conhecida de (B) por atuação.

16. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação anterior, no qual a razão em peso de (A) para (B) é de 2:1 a 1:2000.

17. Uso de (A) como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6 e 7 e (B) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 8, 9, 10 e 11, na preparação de um medicamento para terapia de combinação por administração simultânea, seqüencial ou separada de (A) e (B) no tratamento de uma doença inflamatória.

rias ou obstrutivas das vias aéreas.

18. Uso de (A) como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6 e 7 e (B) um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 8, 9, 10 e 11, na preparação de um medicamento para terapia de combinação por administração simultânea, sequencial ou separada de (A) e (B) no tratamento da asma ou de doença pulmonar obstrutiva crônica.

19. Kit farmacêutico compreendendo (A) como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6 e 7 e (B) um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 8, 9, 10 e 11, em formas de dosagem unitária separadas, sendo as referidas formas adequadas para administração de (A) e (B) em quantidades eficazes, juntamente com um ou mais dispositivos de inalação para administração de (A) e (B).

20. Medicamento compreendendo, separadamente ou juntos (A) um sal de glicopirrônio e (B) um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, para administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, substancialmente conforme definido neste relatório com referência a qualquer um dos Exemplos.

PI 0618786-2

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS ORGÂNICOS COMPREENDENDO UM SAL DE GLICOPIRRÔNIO".**

A presente invenção refere-se a medicamentos compreendendo

- 5 (A) um agente antimuscarínico e (B) um corticosteróide para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.