



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 968**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03704593 .7**

96 Fecha de presentación : **12.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1478398**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Nuevas composiciones de medicamentos a base de anticolinérgicos e inhibidores de la cinasa del EGFR.**

30 Prioridad: **16.02.2002 DE 102 06 505**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.10.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.10.2009**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Jung, Birgit;**  
**Pairet, Michel y**  
**Pieper, Michael, P.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones de medicamentos a base de anticolinérgicos e inhibidores de la cinasa del EGFR.

5 El presente invento se refiere a nuevas composiciones de medicamentos sobre la base de agentes anticolinérgicos y de agentes inhibidores de la cinasa del EGFR (de *Epidermal Growth Factor Receptor* = receptor del factor de crecimiento epidérmico), a procedimientos para su preparación, así como a su uso en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

## 10 Descripción del invento

El presente invento se refiere a nuevas composiciones de medicamentos sobre la base de agentes anticolinérgicos y de agentes inhibidores de la cinasa del EGFR, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

15 Es conocido que para la terapia de enfermedades pulmonares inflamatorias u obstructivas se pueden emplear diferentes clases de sustancias activas. Habitualmente, éstas encuentran aplicación en forma de aerosoles, mediante los cuales se administran por vía tópica a los pulmones distintas sustancias a base de estas clases de sustancias activas. Además de ello, en ejemplos específicos se describe la aplicación de combinaciones de sustancias activas consistentes en sustancias limitadas a las clases de sustancias activas de los anti-colinérgicos y beta-miméticos (documento WO-A-00/69468; Eur. Respir. Mon., 1998, 7, 135-149). Sorprendentemente, se puede observar un efecto terapéutico inesperadamente ventajoso, en particular un efecto sinérgico, en el caso del tratamiento de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias, cuando pasan a utilizarse uno o varios agentes anticolinérgicos, de un modo preferido un agente anticolinérgico, en común con uno o varios agentes inhibidores de la cinasa del EGFR, de un modo 25 preferido un agente inhibidor de la cinasa del EGFR. Por causa de este efecto sinérgico, las combinaciones de medicamentos conformes al invento se pueden emplear en una dosificación menor que la que se presenta para la monoterapia, en caso contrario usual, con los compuestos individuales. En principio, el uso de sustancias de la clase de sustancias activas de los agentes inhibidores de la cinasa del EGFR en calidad de agente para el tratamiento de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias se da a conocer en el documento WO-A-02/18376, describiéndose sustancias específicas, sus procedimientos de preparación y su uso como medicamentos.

Las combinaciones de sustancias activas conformes al invento están caracterizadas de modo sorprendente además tanto por una rápida iniciación del efecto, como también por una duración del efecto largamente persistente. Esto es de alta importancia para el bienestar del paciente, puesto que, por una parte, éste después de una aplicación de 35 la combinación percibe una rápida mejoría de su estado y, por otra parte, por causa de la larga duración del efecto, es suficiente una aplicación que se efectúe una vez por día. Los efectos precedentemente mencionados se observan tanto en el caso de una aplicación simultánea dentro de una única formulación de sustancias activas, como también en el caso de una aplicación sucesiva de ambas sustancias activas en formulaciones separadas. Conforme al invento, se prefiere la aplicación simultánea de ambos ingredientes de sustancias activas en un única formulación.

40 Dentro del marco del presente invento, se entienden como agentes anticolinérgicos 1 sales que están seleccionadas entre el conjunto que consta de sales de tiotropio, sales de oxitropio y sales de ipratropio, siendo preferidas en este contexto las sales de tiotropio. En las sales precedentemente mencionadas, los cationes de tiotropio, oxitropio e ipratropio constituyen los ingredientes farmacológicamente eficaces. Dentro del marco de la presente solicitud de patente, ha de considerarse una referencia a los cationes precedentes por utilización de la denominación 1. Una referencia a los compuestos 1 incluye naturalmente una referencia a los ingredientes 1' (tiotropio, oxitropio o ipratropio).

Dentro de las sales 1 que se pueden emplear en el marco del presente invento han de entenderse los compuestos que, junto a tiotropio, oxitropio o ipratropio, contienen como ion de signo opuesto (anión) el de cloruro, bromuro, 50 yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, de todas las sales 1 se prefieren las de metano-sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro, correspondiéndole una importancia especial al metano-sulfonato o al bromuro. Son de importancia sobresaliente conforme al invento las sales 1, que están seleccionados entre el conjunto que consta de bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio y bromuro de ipratropio. Es especialmente preferido el bromuro de tiotropio. Le corresponde una importancia sobresaliente en este contexto al bromuro de tiotropio en forma de su monohidrato cristalino.

Dentro del marco del presente invento, se entienden como agentes inhibidores de la cinasa del EGFR (en lo sucesivo designados por 2) de un modo preferido los compuestos que se seleccionan entre el conjunto que consta de

60 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

65 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

## ES 2 326 968 T3

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-{[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil-amino)-6-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-fenil)amino)-7-4-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((S)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina.

Se prefieren los agentes inhibidores de la cinasa del EGFR 2 que se seleccionan entre el conjunto que consta de

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

## ES 2 326 968 T3

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina.

Una referencia a los agentes inhibidores de la cinasa del EGFR 2, precedentemente mencionados incluye dentro del marco del presente invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, que eventualmente existan.

Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológica o farmacológicamente compatibles, que pueden ser formadas por los agentes 2, se entienden conforme al invento las sales farmacéuticamente compatibles, que están seleccionadas entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Se prefieren conforme al invento las sales de los compuestos 2 que se seleccionan entre las sales de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metano-sulfónico.

La aplicación de las combinaciones de medicamentos conformes al invento, a base de 1 y 2, se efectúa de un modo preferido por la vía de inhalación. En este caso pueden pasar a emplearse apropiados polvos para inhalación, que, envasados en cápsulas apropiadas (inhalatas), son aplicados mediante correspondientes inhaladores de polvos. Alternativamente a esto, una utilización por inhalación puede efectuarse también por aplicación de apropiados aerosoles para inhalación. Entre éstos se cuentan también los aerosoles para inhalación en forma de polvos, que contienen por ejemplo los compuestos HFA134a, HFA227, o una de sus mezclas, como gas propulsor. La aplicación por inhalación se puede efectuar además mediante apropiadas soluciones de la combinación de medicamentos que consta de 1 y 2.

Un aspecto del presente invento se refiere de un modo correspondiente a un medicamento que contiene una combinación de 1 y 2.

Un aspecto adicional del presente invento se refiere a un medicamento, que contiene una o varias sales 1 y uno o varios compuestos 2, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. También en este caso, las sustancias activas pueden estar contenidas o bien en común en una única forma de presentación o en dos formas de presentación separadas. Conforme al invento, son preferidos los medicamentos que contienen las sustancias activas 1 y 2 en una única forma de presentación.

Un aspecto adicional del presente invento se refiere a un medicamento, que junto a cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, contiene un material de vehículo o un material auxiliar farmacéuticamente compatible. Un aspecto adicional, especialmente preferido, del presente invento se refiere a un medicamento, que junto a cantidades terapéuticamente activas de 1 y 2, no contiene ningún material de vehículo ni ningún material auxiliar farmacéuticamente compatible.

El presente invento se refiere además a la utilización de 1 y 2 para la preparación de un medicamento que contiene cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, en particular del asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD, de *chronical obstructive pulmonar disease*), así como de sus complicaciones, tales como por ejemplo hipertensión pulmonar, junto a ello también rinitis alérgicas y no alérgicas, siempre y cuando que no esté contraindicado desde el punto de vista terapéutico un tratamiento con agentes inhibidores de la cinasa del EGFR, mediante aplicación simultánea o sucesiva.

El presente invento tiene como meta además la utilización simultánea o sucesiva de dosis terapéuticamente eficaces de la combinación de los medicamentos 1 y 2 precedentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias, en particular del asma o de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), así como de sus complicaciones, tales como por ejemplo hipertensión pulmonar, junto a ello también rinitis alérgicas y no alérgicas, siempre y cuando que no esté contraindicado desde el punto de vista terapéutico un tratamiento con agentes inhibidores de la cinasa del EGFR, por aplicación simultánea o sucesiva.

En las combinaciones de sustancias activas conformes al invento, a base de 1 y 2, los constituyentes 1 y 2 pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, de mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos.

Las relaciones, en las que ambas sustancias activas 1 y 2 se pueden emplear en las combinaciones de sustancias activas conformes al invento, son variables. Las sustancias activas 1 y 2 se pueden presentar eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos 1 y 2, las relaciones en peso que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, varían por causa del diverso peso molecular de los diferentes compuestos, así como por causa de sus diferentes intensidades de efecto. Por regla general, las combinaciones de medicamentos conformes al invento pueden contener los compuestos 1 y 2 en unas relaciones en peso, que están situadas en un

intervalo de 1:800 a 20:1, preferiblemente de 1:600 a 10:1. En el caso de las combinaciones de medicamentos que se prefieren especialmente, las cuales contienen una sal de tiotropio como compuesto 1 y un compuesto seleccionado entre el conjunto que consta de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxi-carbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina como agentes inhibidores de la cinasa del EGFR 2, las relaciones en peso de 1 a 2 están situadas de un modo especialmente preferido en un intervalo en el que el tiotropio 1' y el compuesto 2 están contenidos en unas relaciones de 1:500 a 5:1, de un modo más preferido de 1:450 a 1:1, de un modo especialmente preferido de 1:400 a 1:100.

Por ejemplo y sin limitar a ello la extensión del invento, las preferidas combinaciones conformes al invento, a base de 1 y 2 contienen el tiotropio 1' y el agente inhibidor de la cinasa del EGFR 2 en las siguientes relaciones en peso: 1:200, 1:205, 1:210, 1:215, 1:220, 1:225, 1:230, 1:235, 1:240, 1:245, 1:250, 1:255, 1:260, 1:265, 1:270, 1:275, 1:280, 1:285, 1:290, 1:295, 1:300, 1:305, 1:310, 1:315, 1:320, 1:325, 1:330, 1:335, 1:340, 1:345, 1:350.

La utilización de los medicamentos conformes al invento, que contienen las combinaciones de 1 y 2, se efectúa usualmente de tal manera que los compuestos 1 y 2 están contenidos en común en unas dosificaciones de 1.000 a 100.000  $\mu\text{g}$ , de un modo preferido de 1.500 a 50.000  $\mu\text{g}$ , de un modo especialmente preferido de 2.000 a 10.000  $\mu\text{g}$ , de un modo aún más preferido de 2.500 a 7.500  $\mu\text{g}$  por cada toma en una sola vez. Por ejemplo, las combinaciones conformes al invento, a base de 1 y 2 contienen tal cantidad de tiotropio 1' y tal cantidad de un agente inhibidor de la cinasa del EGFR 2, que la dosificación total por cada toma en una sola vez es de 2.500  $\mu\text{g}$ , 2.550  $\mu\text{g}$ , 2.600  $\mu\text{g}$ , 2.650  $\mu\text{g}$ , 2.700  $\mu\text{g}$ , 2.750  $\mu\text{g}$ , 2.800  $\mu\text{g}$ , 2.850  $\mu\text{g}$ , 2.900  $\mu\text{g}$ , 2.950  $\mu\text{g}$ , 3.000  $\mu\text{g}$ , 3.050  $\mu\text{g}$ , 3.100  $\mu\text{g}$ , 3.150  $\mu\text{g}$ , 3.200  $\mu\text{g}$ , 3.250  $\mu\text{g}$ , 3.300  $\mu\text{g}$ , 3.350  $\mu\text{g}$ , 3.400  $\mu\text{g}$ , 3.450  $\mu\text{g}$ , 3.500  $\mu\text{g}$ , 3.550  $\mu\text{g}$ , 3.600  $\mu\text{g}$ , 3.650  $\mu\text{g}$ , 3.700  $\mu\text{g}$ , 3.750  $\mu\text{g}$ , 3.800  $\mu\text{g}$ , 3.850  $\mu\text{g}$ , 3.900  $\mu\text{g}$ , 3.950  $\mu\text{g}$ , 4.000  $\mu\text{g}$ , 4.050  $\mu\text{g}$ , 4.100  $\mu\text{g}$ , 4.150  $\mu\text{g}$ , 4.200  $\mu\text{g}$ , 4.250  $\mu\text{g}$ , 4.300  $\mu\text{g}$ , 4.350  $\mu\text{g}$ , 4.400  $\mu\text{g}$ , 4.450  $\mu\text{g}$ , 4.500  $\mu\text{g}$ , 4.550  $\mu\text{g}$ , 4.600  $\mu\text{g}$ , 4.650  $\mu\text{g}$ , 4.700  $\mu\text{g}$ , 4.750  $\mu\text{g}$ , 4.800  $\mu\text{g}$ , 4.850  $\mu\text{g}$ , 4.900  $\mu\text{g}$ , 4.950  $\mu\text{g}$ , 5.000  $\mu\text{g}$ , 5.050  $\mu\text{g}$ , 5.100  $\mu\text{g}$ , 5.150  $\mu\text{g}$ , 5.200  $\mu\text{g}$ , 5.250  $\mu\text{g}$ , 5.300  $\mu\text{g}$ , 5.350  $\mu\text{g}$ , 5.400  $\mu\text{g}$ , 5.450  $\mu\text{g}$ , 5.500  $\mu\text{g}$ , 5.550  $\mu\text{g}$ , 5.600  $\mu\text{g}$ , 5.650  $\mu\text{g}$ , 5.700  $\mu\text{g}$ , 5.750  $\mu\text{g}$ , 5.800  $\mu\text{g}$ , 5.850  $\mu\text{g}$ , 5.900  $\mu\text{g}$ , 5.950  $\mu\text{g}$ , 6.000  $\mu\text{g}$ , 6.050  $\mu\text{g}$ , 6.100  $\mu\text{g}$ , 6.150  $\mu\text{g}$ , 6.200  $\mu\text{g}$ , 6.250  $\mu\text{g}$ , 6.300  $\mu\text{g}$ , 6.350  $\mu\text{g}$ , 6.400  $\mu\text{g}$ , 6.450  $\mu\text{g}$ , 6.500  $\mu\text{g}$ , 6.550  $\mu\text{g}$ , 6.600  $\mu\text{g}$ , 6.650  $\mu\text{g}$ , 6.700  $\mu\text{g}$ , 6.750  $\mu\text{g}$ , 6.800  $\mu\text{g}$ , 6.850  $\mu\text{g}$ , 6.900  $\mu\text{g}$ , 6.950  $\mu\text{g}$ , 7.000  $\mu\text{g}$ , 7.050  $\mu\text{g}$ , 7.100  $\mu\text{g}$ , 7.150  $\mu\text{g}$ , 7.200  $\mu\text{g}$ , 7.250  $\mu\text{g}$ , 7.300  $\mu\text{g}$ , 7.350  $\mu\text{g}$ , 7.400  $\mu\text{g}$ , 7.450  $\mu\text{g}$ , 7.500  $\mu\text{g}$  o una similar. Las propuestas de dosificación precedentemente mencionadas por cada toma en una sola vez no han de ser consideradas como limitadas a los valores numéricos indicados explícitamente, sino que sirven solamente como dosificaciones divulgadas a modo de ejemplo. Evidentemente, están abarcadas por ejemplo también las dosificaciones que fluctúan en torno a los valores numéricos antes mencionados en un intervalo de aproximadamente  $\pm 25 \mu\text{g}$ , de los presentes valores ilustrados a modo de ejemplo. En el caso de estos intervalos de dosificaciones, las sustancias activas 1' y 2 pueden estar contenidas en las relaciones en peso precedentemente descritas.

Por ejemplo y sin limitar a ello la extensión del invento, las combinaciones de 1 y 2 conformes al invento pueden contener tal cantidad de tiotropio 1' y tal cantidad del agente inhibidor de la cinasa del EGFR 2, que por cada toma individual se apliquen 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 5  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 10  $\mu\text{g}$  de 1' y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 18  $\mu\text{g}$  de 1' y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 20  $\mu\text{g}$  de 1' y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 36  $\mu\text{g}$  de 1' y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2 ó 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 40  $\mu\text{g}$  de 1' y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2.

Si como combinación preferida conforme al invento, a base de 1 y 2, se utiliza la combinación de sustancias activas, en la que 1 significa bromuro de tiotropio, las cantidades de sustancias activas 1' y 2 aplicadas por cada toma en una sola vez, mencionadas precedentemente a modo de ejemplo, corresponden a las siguientes cantidades de 1 y 2 aplicadas por cada toma en una sola vez: 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2.

## ES 2 326 968 T3

de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 21,7  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 24,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 43,3  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2 ó 48,1  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2.

Si como combinación preferida conforme al invento a base de 1 y 2 se utiliza la combinación de sustancias activas, en la que 1 significa monohidrato de bromuro de tiotropio, las cantidades de sustancias activas 1' y 2 aplicadas por cada toma en una sola vez, precedentemente mencionadas a modo de ejemplo, corresponden a las siguientes cantidades de 1 y 2 aplicadas por cada toma en una sola vez: 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 6,2  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 12,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 22,5  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 25  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2, 45  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 2.500  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.000  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 3.500  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.000  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 4.500  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.000  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 5.500  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.000  $\mu\text{g}$  de 2, 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 6.500  $\mu\text{g}$  de 2 ó 50  $\mu\text{g}$  de 1 y 7.000  $\mu\text{g}$  de 2.

La aplicación de las combinaciones de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento se efectúa de un modo preferido por vía de inhalación. Para ello, los ingredientes 1 y 2 se deben poner a disposición en formas de presentación inhalables.

Como formas de presentación inhalables entran en consideración polvos para inhalación, aerosoles dosificables con un contenido de un gas propulsor o soluciones para inhalación, exentas de gas propulsor.

Los polvos para inhalación conformes al invento, que contienen la combinación de sustancias activas a base de 1 y 2, pueden constar solamente de las mencionadas sustancias activas o de una mezcla de las mencionadas sustancias activas con sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles. Dentro del marco del presente invento, están abarcados por el concepto de soluciones para inhalación, exentas de gas propulsor, también los concentrados o las soluciones estériles para inhalación, prestas para el uso. Las formas de presentación conformes al invento pueden contener la combinación de sustancias activas a base de 1 y 2 ya sea en común en una forma de presentación o en dos formas de presentación separadas. Estas formas de presentación, que se pueden emplear dentro del marco del presente invento se describen de un modo detallado en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

A) *Polvos para inhalación que contienen las combinaciones de sustancias activas conformes al invento, a base de 1 y 2*

Los polvos para inhalación conformes al invento pueden contener las sustancias activas 1 y 2 ya sea a solas o en mezcla con apropiadas sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas.

Si las sustancias activas 1 y 2 están contenidas en mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, para la preparación de estos polvos para inhalación conformes al invento pueden pasar a utilizarse las siguientes sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos, (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de sodio), o mezclas de estas sustancias auxiliares entre ellas. De un modo preferido, pasan a utilizarse mono- o di-sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como un modo especialmente preferido en el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar la lactosa, de un modo sumamente preferido el monohidrato de lactosa.

Las sustancias auxiliares presentan, en el marco de los polvos para inhalación conformes al invento, un tamaño medio máximo de partículas de hasta 250  $\mu\text{m}$ , de un modo preferido entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ , de un modo especialmente preferido entre 15 y 80  $\mu\text{m}$ . Eventualmente, puede manifestarse como conveniente añadir a las sustancias auxiliares precedentemente mencionadas, fracciones de sustancias auxiliares más finas con un tamaño medio de partículas de 1 a 9  $\mu\text{m}$ . Las sustancias auxiliares más finas, mencionadas en último término, están seleccionadas asimismo entre el con-

junto precedentemente mencionado de sustancias auxiliares que se pueden emplear. Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento, se añaden las sustancias activas 1 y 2 micronizadas (reducidas a tamaño de micrómetros), preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , de un modo especialmente preferido de 1 a 6  $\mu\text{m}$ , a la mezcla de sustancias auxiliares. Los procedimientos para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento, por molienda y micronización (reducción a tamaño de micrómetros) así como por mezclado final de los ingredientes, son conocidos a partir del estado de la técnica. Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden poner a disposición y aplicar, ya sea en forma de una única mezcla de polvos, que contiene tanto 1 como también 2, o en forma de polvos para inhalación separados, que contienen solamente 1 y 2 respectivamente.

Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden aplicar mediante inhaladores conocidos a partir del estado de la técnica.

Los polvos para inhalación conformes al invento, que junto a 1 y 2 contienen además una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, se pueden aplicar por ejemplo mediante inhaladores, que dosifican mediante una cámara de medición, tal como se describe en el documento de patente de los EE.UU. US 4570630A, o a través de otras disposiciones de aparatos, tal como se describen en el documento de solicitud de patente alemana DE-36 25 685 A. De un modo preferido, pasan a utilizarse los polvos para inhalación conformes al invento, que junto a 1 y 2 contienen una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, pero no obstante envasados en cápsulas (para establecer las denominadas inhaletas), que pasan a utilizarse en inhaladores, tal como se describen en el documento de solicitud de patente internacional WO 94/28958.

Un inhalador especialmente preferido para la utilización de la combinación de medicamentos conformes al invento en inhaletas puede tomarse de la Figura 1.

Este inhalador (denominado Handihaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvos a partir de cápsulas, está caracterizado por un alojamiento 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la que se encuentran unos orificios para la entrada de aire y que está provista de un tamiz 5 fijado sobre un alojamiento 4 para tamiz, una cámara para inhalación 6 unida con la cubierta 3, junto a la que está previsto un gatillo 9 provisto de dos agujas afiladas 7, movable en contra de un resorte 8, así como una embocadura 12 unida de modo abatible a través de un eje 10 con el alojamiento 1, la cubierta 3 y una caperuza 11, así como orificios 13 para el paso de aire a su través, con el fin de ajustar la resistencia a la circulación.

Si los polvos para inhalación conformes al invento son envasados en el sentido de la utilización preferida en cápsulas (inhaletas) antes mencionada, se recomiendan unas cantidades de carga de 1 a 50 mg, de un modo preferido de 3 a 45 mg, de un modo más preferido de 5 a 40 mg de polvo para inhalación por cápsula. Éstas contienen conforme al invento, ya sea en común o en cada caso, las dosificaciones ya mencionadas precedentemente para 1' y 2 por cada toma en una sola vez.

*B) Aerosoles para inhalación con un contenido de un gas propulsor, que contienen las combinaciones de sustancias activas conformes al invento, a base de 1 y 2*

Los aerosoles para inhalación con un contenido de un gas propulsor, conformes al invento, pueden contener las sustancias activas 1 y 2 disueltas en el gas propulsor o en forma dispersa. En este caso las 1 y 2 pueden estar contenidas en formas de presentación separadas o en una forma de presentación común, pudiendo las 1 y 2 estar contenidas ya sea ambas en estado disuelto, ambas en estado disperso, o en cada caso solamente uno de los componentes en estado disuelto y el otro en estado disperso. Los gases propulsores, que se pueden emplear para la producción de los aerosoles para inhalación conformes al invento, son conocidos a partir del estado de la técnica. Los gases propulsores apropiados se seleccionan entre el conjunto que consta de hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano, y de hidrocarburos halogenados, tales como derivados clorados y/o fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden pasar a utilizarse en tal caso a solas o en mezclas de ellos. Los gases propulsores especialmente preferidos son los derivados de alcanos halogenados seleccionados entre el conjunto que consta de TG11, TG12, TG134a y TG227. De los hidrocarburos halogenados precedentemente mencionados se prefieren conforme al invento el TG134a (1,1,1,2-tetrafluoro-etano) y el TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-propano) y mezclas de los mismos.

Los aerosoles para inhalación con un contenido de un gas propulsor, conformes al invento, pueden contener además otros constituyentes tales como co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (con actividad superficial), anti-oxidantes, agentes lubricantes así como agentes para ajustar el valor del pH. Todos estos constituyentes son conocidos en el estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación con un contenido de un gas propulsor, conformes al invento, pueden contener hasta 5% en peso de las sustancias activas 1 y/o 2. Los aerosoles conformes al invento contienen por ejemplo de 0,002 a 5% en peso, de 0,01 a 3% en peso, de 0,015 a 2% en peso, de 0,1 a 2% en peso, de 0,5 a 2% en peso o de 0,5 a 1% en peso de las sustancias activas 1 y/o 2.

Si las sustancias activas 1 y/o 2 se presentan en forma dispersa, las partículas de sustancias activas presentan de modo preferido un tamaño medio de partículas de hasta 10  $\mu\text{m}$ , de modo más preferido de 0,1 a 5  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido de 1 a 5  $\mu\text{m}$ .

Los aerosoles para inhalación con un contenido de un gas propulsor, conformes al invento, precedentemente mencionados, se pueden aplicar mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDI's = *metered dose inhalers* = inhaladores de dosis medidas). Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con un contenido de un gas propulsor, como se han descrito precedentemente, en vinculación con uno o varios inhaladores que son apropiados para la administración de estos aerosoles. Además, el presente invento se refiere a inhaladores, que están caracterizados porque contienen los aerosoles con un contenido de un gas propulsor, conformes al invento, precedentemente descritos. El presente invento se refiere además a cartuchos que, equipados con una válvula apropiada, pueden pasar a utilizarse en un apropiado inhalador, y que contienen uno de los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, precedentemente mencionados. Apropiados cartuchos y procedimientos para el envasado de estos cartuchos con los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, son conocidos por el estado de la técnica.

C) *Soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor, que contienen las combinaciones de sustancias activas conformes al invento, a base de 1 y 2*

De modo especialmente preferido, la aplicación de la combinación de sustancias activas, conforme al invento, se efectúa en forma de soluciones para inhalación y suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor. Como disolventes entran en consideración para ello soluciones acuosas o alcohólicas, preferiblemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol con respecto al agua no está limitada, pero de un modo preferido el límite máximo se sitúa en hasta 70 por ciento en volumen, particularmente en hasta 60 por ciento en volumen y de modo especialmente preferido en hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes tantos por ciento en volumen son completados por agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 y 2, por separado o en común, se ajustan con ácidos apropiados a un valor del pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5. Para el ajuste de este valor del pH pueden encontrar utilización los ácidos que se seleccionan entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se pueden utilizar también los ácidos que ya forman una sal por adición de ácido con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos se prefieren el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico. Eventualmente se pueden emplear también mezclas de los ácidos mencionados, particularmente en los casos de ácidos, que junto con sus propiedades de acidificación, poseen también otras propiedades, p.ej. como sustancias saboreantes, antioxidantes o compuestos formadores de complejos, tales como por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico. Conforme al invento, se utiliza de modo especialmente preferido el ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

Conforme al invento, en la presente formulación se puede prescindir de la adición de ácido edético (EDTA) o de una de las sales conocidas de éste, el edetato de sodio, como estabilizador o compuesto formador de complejos.

Otras formas de realización contienen este (o estos) compuesto(s).

En una de tales formas de realización preferidas, el contenido, referido al edetato de sodio, está situado por debajo de 100 mg/100 ml, de modo preferido por debajo de 50 mg/ml, de modo especialmente preferido por debajo de 20 mg/ml.

En general, son preferidas las soluciones para inhalación en las que el contenido de edetato de sodio está situado en 0 a 10 mg/100 ml.

A las soluciones para inhalación exentas de gas propulsor, conformes al invento, se les pueden añadir co-disolventes y/u otras sustancias auxiliares.

Los co-disolventes preferidos son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilen-glicol, polietilen-glicol, polipropilen-glicol, glicol-éteres, glicerol, poli(oxietilen)-alcoholes y poli(oxietilen)-ésteres de ácidos grasos.

Por el concepto de sustancias auxiliares y aditivas se entiende en este contexto cualquier sustancia farmacológicamente compatible, que no sea ninguna sustancia activa, pero que se pueda formular conjuntamente con la (o las) sustancia(s) activa(s) en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancias activas. Con preferencia, estas sustancias no desarrollan ningún efecto farmacológico indeseado, o en el contexto con la terapia pretendida ningún efecto farmacológico indeseado digno de mención o por lo menos ningún efecto farmacológico indeseado. Entre las sustancias aditivas y auxiliares se cuentan p.ej. sustancias tensioactivas, tales como p.ej. lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, poli(vinil-pirrolidona), otros estabilizadores, compuestos formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias de conserva-



ción, que garantizan o prolongan la duración de utilización de la formulación acabada de medicamentos, sustancias saboreantes, vitaminas y/u otras sustancias aditivas conocidas a partir del estado de la técnica. Entre las sustancias aditivas se cuentan también sales farmacológicamente inocuas, tales como por ejemplo cloruro de sodio en calidad de agentes de isotonía.

Entre las sustancias auxiliares preferidas se cuentan antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico, siempre y cuando que no se haya utilizado ya para el ajuste del valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas presentes en el organismo humano.

Se pueden emplear sustancias de conservación, a fin de proteger a la formulación con respecto de una contaminación con gérmenes. Como sustancias de conservación se adecuan las conocidas por el estado de la técnica, particularmente cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o bien benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida por el estado de la técnica. Las sustancias de conservación precedentemente mencionadas están contenidas con preferencia en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con especial preferencia entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente, agua y la combinación de sustancias activas 1 y 2, todavía solamente cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra forma preferida de realización, se prescinde del edetato de sodio.

Para la aplicación de las soluciones para inhalación, exentas de gas propulsor, conformes al invento, son apropiados especialmente los inhaladores que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosificación necesaria terapéuticamente en el transcurso de unos pocos segundos en un aerosol apropiado para una terapia por inhalación. Dentro del marco del presente invento se prefieren los nebulizadores, en los que ya una cantidad de menos que 100  $\mu$ l, preferentemente de menos que 50  $\mu$ l, de modo especialmente preferido entre 20 y 30  $\mu$ l de sustancia activa, se puede nebulizar preferentemente con una embolada para formar un aerosol con un tamaño medio de partículas de menos que 20  $\mu$ m, preferentemente de menos que 10  $\mu$ m, de manera tal que la porción inhalable del aerosol corresponda ya a la cantidad terapéuticamente activa.

Un dispositivo de este tipo para la administración sin gas propulsor de una cantidad dosificada de un medicamento líquido destinado a la aplicación por inhalación, se describe detalladamente por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 así como también en la WO 97/12687 (allí particularmente en las Figuras 6a y 6b). Los (dispositivos) nebulizadores allí descritos son conocidos también por la denominación Respiamat7.

Este nebulizador (Respiamat7) se puede emplear ventajosamente para la generación de aerosoles inhalables conformes al invento que contienen la combinación de sustancias activas 1 y 2. Por causa de su forma similar a la cilíndrica y de un tamaño manejable desde menos que 9 hasta 15 cm en cuanto a la longitud y de 2 a 4 cm en cuanto a la anchura, este dispositivo lo puede llevar consigo el paciente en cualquier momento. El nebulizador proyecta un volumen definido de la formulación de medicamentos mediante aplicación de elevadas presiones a través de pequeñas boquillas, de manera tal que resultan aerosoles inhalables.

En lo esencial, el atomizador preferido consta de una parte superior de alojamiento, un alojamiento de bomba, una boquilla, un mecanismo tensor de bloqueo, un alojamiento de resorte, un resorte y un recipiente de reserva, caracterizado por

- un alojamiento de bomba, que está fijado a la parte superior del alojamiento, y que en uno de sus extremos lleva un cuerpo de boquilla con la boquilla o la disposición de boquilla,
- un émbolo hueco con un cuerpo de válvula,
- una brida de toma de fuerza, en la que está fijado el émbolo hueco, y que se encuentra situada en la parte superior del alojamiento,
- un mecanismo tensor de bloqueo, que se encuentra situado en la parte superior del alojamiento,
- un alojamiento de resorte con el resorte que se encuentra dentro de él, que está apoyado de modo capaz de girar en la parte superior del alojamiento mediante un apoyo de rotación,
- una parte inferior de alojamiento, que está encajada sobre el alojamiento del resorte en dirección axial.

El émbolo hueco con cuerpo de válvula corresponde a un dispositivo divulgado en el documento WO 97/12687. Este penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba y está dispuesto de modo axialmente desplazable en el cilindro. Particularmente se hace referencia a las Figuras 1-4 -en particular a la Figura 3- y a las partes correspondientes de la memoria descriptiva. El émbolo hueco con cuerpo de válvula ejerce por su lado de alta presión, en el momento de la suelta del resorte, una presión de 5 a 60 Mpa (aproximadamente de 50 a 600 bar), de modo preferido de 10 a 60 Mpa (aproximadamente de 100 a 600 bar) sobre el fluido, que es la solución medida de sustancias activas. En tal caso se prefieren unos volúmenes de 10 a 50 microlitros, son especialmente preferidos unos volúmenes de 10 a 20 microlitros; es muy especialmente preferido un volumen de 15 microlitros por embolada.

## ES 2 326 968 T3

El cuerpo de válvula está colocado preferentemente junto al extremo del émbolo hueco, que está orientado hacia el cuerpo de boquilla.

La boquilla en el cuerpo de boquilla está preferentemente microestructurada, es decir que se produce por una técnica micrométrica. Cuerpos de boquilla microestructurados se divulgan por ejemplo en el documento WO-94/07607; a este documento se hace referencia por la presente en su contenido, particularmente se hace referencia a la Figura 1 allí divulgada y a su descripción.

El cuerpo de boquilla consta p.ej. de dos placas firmemente unidas entre sí a base de vidrio y/o silicio, de las que por lo menos una placa tiene uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de entrada en la boquilla con el lado de salida desde la boquilla. Por el lado de salida desde la boquilla está situado por lo menos un orificio circular o no circular con una profundidad de 2 a 10 micrómetros y una anchura de 5 a 15 micrómetros, siendo la profundidad preferiblemente de 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud de 7 a 9 micrómetros.

En el caso de existir varios orificios de boquilla, prefiriéndose dos de ellos, las direcciones de los chorros de las boquillas en el cuerpo de boquilla pueden discurrir paralelamente entre sí o están inclinadas una con respecto a la otra en dirección al respectivo orificio de boquilla. En el caso de un cuerpo de boquilla con por lo menos dos orificios de boquilla en el lado de salida, las direcciones de los chorros pueden estar inclinadas una con respecto a otra con un ángulo de 20 grados a 160 grados, se prefiere un ángulo de 60 a 150 grados, y se prefiere particularmente uno de 80 a 100°. Los orificios de boquilla están dispuestos preferentemente en una distancia de 10 a 200 micrómetros, de modo más preferido en una distancia de 10 a 100 micrómetros, de modo especialmente preferido de 30 a 70 micrómetros. Los más preferidos son los 50 micrómetros.

Las direcciones de los chorros se encuentran entre sí correspondientemente en el entorno de los orificios de boquilla.

La formulación líquida de medicamentos incide con una presión de entrada de hasta 600 bar, preferentemente de 200 a 300 bar, sobre el cuerpo de boquilla, y se atomiza a través de los orificios de boquilla para formar un aerosol inhalable. Los preferidos tamaños de partículas o gotitas del aerosol están situados en hasta 20 micrómetros, preferiblemente entre 3 y 10 micrómetros.

El mecanismo tensor de bloqueo contiene un resorte, preferiblemente un resorte de compresión cilíndrico con forma helicoidal, como almacén acumulador para la energía mecánica. El resorte actúa sobre la brida de toma de fuerza como pieza de salto, cuyo movimiento es determinado por la posición de un miembro de bloqueo. El camino de la brida de toma de fuerza es limitado exactamente por un tope superior y otro inferior. El resorte es tensado preferiblemente por una transmisión que multiplica la fuerza, p.ej. un engranaje desplazable helicoidal, a través de un momento de torsión exterior, que al girar la parte superior del alojamiento se genera contra el alojamiento del resorte en la parte inferior del alojamiento. En este caso, la parte superior del alojamiento y la brida de toma de fuerza contienen una transmisión de cuñas de uno o múltiples pasos.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo intercalables está dispuesto en forma anular en torno a la brida de toma de fuerza. Éste consta, p.ej., de un anillo en sí deformable elásticamente en sentido radial a base de un material sintético o de un metal. El anillo está dispuesto en un plano perpendicularmente al eje del atomizador. Después de haber tensado el resorte, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se desplazan en el camino de la brida de toma de fuerza e impiden que el resorte se destense. El miembro de bloqueo se suelta mediante una tecla. La tecla de suelta está unida o acoplada con el miembro de bloqueo. Para soltar el miembro tensor de bloqueo, la tecla de suelta se desplaza paralelamente al plano del anillo, y concretamente de modo preferible hacia dentro del atomizador; en tal caso, el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. Detalles constructivos del mecanismo tensor de bloqueo se describen en el documento WO 97/20590.

La parte inferior del alojamiento se desplaza en dirección axial a través del alojamiento del resorte y cubre al apoyo, a la propulsión del husillo y al recipiente de reserva para el fluido.

Al accionar el atomizador, la parte superior del alojamiento se hace girar con respecto a la parte inferior del alojamiento, realizándose que la parte inferior del alojamiento arrastra consigo al alojamiento del resorte. En tal caso, el resorte es conjuntamente comprimido y tensado a través del engranaje desplazable helicoidal, y el mecanismo de bloqueo se engatilla automáticamente. El ángulo de rotación es preferiblemente una fracción de número entero de 360 grados, p.ej. de 180 grados. Al mismo tiempo que se tensa el resorte, la parte de toma de fuerza en la parte superior del alojamiento es desplazada por un camino previamente establecido, el émbolo hueco se hace retroceder dentro del cilindro en el alojamiento de bomba, con lo que una cantidad parcial del fluido es aspirada desde el recipiente de reserva hacia el espacio a alta presión delante de la boquilla.

En el atomizador se pueden introducir y usar eventualmente unos tras de otros varios recipientes de reserva intercambiables que contienen el fluido que se ha de atomizar. El recipiente de reserva contiene la composición acuosa de aerosol conforme al invento.

## ES 2 326 968 T3

El proceso de atomización es iniciado por ligero apriete de la tecla de suelta. En tal caso el mecanismo de bloqueo deja libre el camino para la parte de toma de fuerza. El resorte tensado desplaza al émbolo hacia el interior del cilindro del alojamiento de bomba. El fluido sale desde la boquilla del atomizador en una forma atomizada.

5 Otros detalles constructivos adicionales se divulgan en las solicitudes de patente PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que se hace referencia por la presente en su contenido.

Las piezas componentes del atomizador (nebulizador) están hechas de un material apropiado de modo correspondiente a su función. El alojamiento del atomizador y -siempre que lo permita la función- también otras piezas se  
10 fabrican preferentemente de un material sintético, p.ej. por el procedimiento de moldeo por inyección. Para finalidades medicinales, se utilizan materiales fisiológicamente inocuos.

En las Figuras 2a/b anejas a esta solicitud de patente, que son idénticas a las Figuras 6a/b del documento WO 97/12687, se describe el nebulizador (Respimat<sup>7</sup>), con el que se pueden inhalar ventajosamente las composiciones  
15 acuosas de aerosoles conformes al invento.

La Figura 2a muestra una sección longitudinal a través del atomizador cuando está tensado el resorte, y la Figura 2b muestra una sección longitudinal a través del atomizador cuando está destensado el resorte.

20 La parte superior (51) del alojamiento contiene el alojamiento (52) de la bomba, junto a cuyo extremo se coloca la montura (53) para la boquilla del atomizador. En la montura se encuentran el cuerpo (54) de boquilla y un filtro (55). El émbolo hueco (57), fijado en la brida de toma de fuerza (56) del mecanismo tensor de bloqueo, penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba. En su extremo, el émbolo hueco soporta al cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco está hermetizado mediante la junta hermética (59). Dentro de la parte superior del alojamiento se encuentra  
25 situado el tope (60), en el que se apoya la brida de toma de fuerza cuando está destensado el resorte. Junto a la brida de toma de fuerza se encuentra el tope (61), en el que se apoya la brida de toma de fuerza cuando está tensado el resorte. Después de haber tensado el resorte, el miembro de bloqueo (62) se desplaza entre el tope (61) y un apoyo de sustentación (63) situado en la parte superior del alojamiento. La tecla de suelta (64) está en comunicación con el miembro de bloqueo. La parte superior del alojamiento termina en la embocadura (65) y está cerrada con la caperuza  
30 protectora (66) encajable encima de ella.

El alojamiento (67) de resorte, provisto de un resorte de compresión (68), está apoyado de modo capaz de girar en la parte superior del alojamiento mediante los apéndices de salto elástico (69) y el apoyo de rotación. A través del alojamiento del resorte se desplaza la parte inferior (70) del alojamiento. Dentro del alojamiento del resorte se  
35 encuentra el recipiente de reserva (71) intercambiable para el fluido (72) que se ha de atomizar. El recipiente de reserva es cerrado con el tapón (73), a través del que penetra el émbolo hueco dentro del recipiente de reserva y se sumerge con su extremo en el fluido (reserva de solución de sustancias activas).

En la superficie de envoltura del alojamiento de resorte está colocado el husillo (74) para el mecanismo contador mecánico. Junto al extremo del husillo, que está orientado hacia la parte superior del alojamiento, se encuentra el  
40 piñón de accionamiento (75). Sobre el husillo se asienta la corredera (76).

El nebulizador que antes se ha descrito es apropiado para nebulizar las composiciones de aerosol conformes al invento para dar un aerosol apropiado para la inhalación.

45 Si la formulación conforme al invento se nebuliza mediante la técnica precedentemente descrita (con el Respimat<sup>®</sup>), la masa esparcida debería corresponder en por lo menos un 97%, de un modo preferido por lo menos en un 98% de todos los accionamientos del inhalador (emboladas) a una cantidad definida con un margen de tolerancia de como máximo 25%, de un modo preferido 20% de esta cantidad. De un modo preferido, por cada embolada  
50 se esparcen entre 5 y 30 mg de formulación como una masa definida, de un modo especialmente preferido entre 5 y 20 mg.

La formulación conforme al invento se puede nebulizar sin embargo también mediante otros inhaladores distintos de los precedentemente descritos, por ejemplo inhaladores de corriente y chorro (*jet-stream-inhalers*).

55 De un modo correspondiente, un aspecto adicional del presente invento se refiere a medicamentos en forma de soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor como precedentemente se han descrito, en unión con un dispositivo apropiado para la administración de estas formulaciones, de un modo preferido en vinculación con el Respimat<sup>®</sup>. De un modo preferido, el presente invento tiene como meta soluciones o suspensiones para inhalación  
60 exentas de gas propulsor, caracterizadas por la combinación de sustancias activas conformes al invento, a base de en unión con el dispositivo conocido por la denominación de Respimat<sup>®</sup>. Además, el presente invento se refiere a los dispositivos precedentemente mencionados para la inhalación, de un modo preferido al Respimat<sup>®</sup>, caracterizados porque contienen las soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor conformes al invento, que se han descrito precedentemente.

65 Las soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor, conformes al invento, se pueden presentar junto a como las soluciones y suspensiones antes mencionadas, previstas para la aplicación en el Respimat, también en forma de concentrados o soluciones y suspensiones para inhalación estériles, prestas para el uso. A partir de los

concentrados se pueden generar formulaciones prestas para el uso por ejemplo por adición de soluciones isotónicas de cloruro de sodio. Las formulaciones estériles prestas para el uso se pueden aplicar mediante nebulizadores estáticos o transportables accionados por energía, que generan aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

De un modo correspondiente, otro aspecto del presente invento se refiere a medicamentos en forma de soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor, como se han descrito precedentemente, las cuales se presentan en forma de concentrados o de formulaciones estériles prestas para el uso, en vinculación con un dispositivo apropiado para la administración de estas soluciones, caracterizado porque en el caso de este dispositivo se trata de un nebulizador estático o transportable accionado por energía, que genera aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi o según otros principios.

Los siguientes Ejemplos sirven para una explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar la extensión del invento a las formas de realización siguientes, dadas a modo de ejemplo.

#### *Materiales de partida*

##### *Bromuro de tiotropio*

El bromuro de tiotropio empleado en los siguientes Ejemplos de formulación se puede obtener tal como se describe en el documento de solicitud de patente europea EP 418.716 A1.

Para la producción del polvo para inhalación conforme al invento se puede emplear asimismo el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. Este monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino es obtenible de acuerdo con el modo de proceder que se describe seguidamente.

En un apropiado recipiente de reacción se introducen 15,0 kg bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80-90°C, y a una temperatura constante se agita durante tanto tiempo, hasta que se forme una solución transparente. Un carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se incorpora en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita a 80-90°C tras de por lo menos 15 min y a continuación se filtra a través de un filtro calentado dentro de un aparato previamente calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a una temperatura de 20-25°C a razón de 3-5°C por 20 minutos. Mediante enfriamiento con agua fría, el aparato es enfriado adicionalmente a 10-15°C y la cristalización se completa mediante agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador con filtro de succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (a 10-15°C) y de acetona fría (a 10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 g de monohidrato de bromuro de tiotropio (86% del teórico).

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obtenido, se microniza de acuerdo con procedimientos conocidos, a fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas, que corresponde a las especificaciones conformes al invento.

Acerca de la preparación de los compuestos 2 mencionados dentro del marco del presente invento y todavía no conocidos en el estado de la técnica:

I.) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-propiloxi}-6-[(vinilcarbónil)amino]-quinazolina

Una mezcla de 166 mg de ácido acrílico y 0,77 ml de trietil-amina en 10 ml de tetrahidrofurano se enfría a-50°C en un baño de enfriamiento a base de hielo seco y acetona, y se mezcla con una solución de 175 µl de cloruro de ácido acrílico en 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a esta temperatura. A continuación se añade gota a gota en el transcurso de 20 minutos una solución de 427 mg de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-propiloxi}-quinazolina en 10 ml de tetrahidrofurano. Luego, la mezcla de reacción se deja calentar lentamente a 0°C y se agita a esta temperatura, hasta que esté completa la reacción. A continuación se reúne con una mezcla de hielo y agua, formándose un precipitado viscoso. Éste se extrae a fondo varias veces con una mezcla de acetato de etilo y metanol. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan a través de sulfato de magnesio y se concentran por evaporación. El producto bruto a modo de resina de color amarillento se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con una mezcla de cloruro de metileno y metanol (95:5) como agente eluyente.

Rendimiento: 148 mg (31% del teórico).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,45 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y una solución acuosa concentrada de amoníaco = 90:10:0,1).

## ES 2 326 968 T3

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 567, 569 [M-H]<sup>+</sup>.

Análogamente a I.) se obtiene el siguiente compuesto:

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-eto-  
xi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

Valor de R<sub>f</sub>: 0,46 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y una solución acuosa  
concentrada de amoníaco = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 581, 583 [M-H]<sup>+</sup>.

II.) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-  
quinazolina

A 101 mg de ácido acrílico en 5 ml de tetrahidrofurano se les añaden 0,47 ml de trietil-amina bajo una atmósfera  
de nitrógeno. Esta mezcla es enfriada a aproximadamente -50°C en un baño de enfriamiento a base de hielo seco y  
acetona, y se reúne con 119 mg de cloruro de ácido acrílico en 3 ml de tetrahidrofurano, resultando un precipitado  
incolore. La suspensión se agita a esta temperatura todavía durante aproximadamente una hora. A continuación, se  
añaden gota a gota a -55°C 240 mg de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-  
il)-propiloxi]-quinazolina en 7 ml de tetrahidrofurano. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a -30°C lentamente  
en un baño de enfriamiento. Después de aproximadamente una hora, el baño de enfriamiento a base de hielo seco y  
acetona se cambia por un baño de enfriamiento a base de hielo y cloruro de sodio. Se deja que la mezcla de reacción  
se caliente allí a 0°C. Tan pronto como está completa la conversión química, la mezcla de reacción se reúne con  
agua y cloruro de metileno y se ajusta a carácter alcalino con una solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa  
separada se extrae de nuevo con cloruro de metileno y con un poco de metanol. Los extractos orgánicos reunidos se  
lavan con agua, se secan y se concentran por evaporación. Queda como residuo una resina de color amarillo, que se  
cromatografía a través de una columna de gel de sílice con una mezcla de cloruro de metileno y metanol (98:2) como  
agente eluyente. El producto deseado se mezcla agitando con una poca cantidad de *terc.*-butil-metil-éter, el precipitado  
finamente cristalino se filtra con succión, se lava posteriormente con *terc.*-butil-metil-éter y se seca en vacío a 50°C.

Rendimiento: 160 mg (60% del teórico),

Valor de R<sub>f</sub>: 0,42 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 95:5).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 526, 528 [M-H]<sup>+</sup>

Análogamente a II.) se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)-amino]-  
quinazolina

Valor de R<sub>f</sub>: 0,32 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 498, 500 [M-H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)ami-  
no]-quinazolina

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 550, 552 [M-H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)ami-  
no]-quinazolina

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 526, 528 [M-H]<sup>+</sup>

III.) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dietil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxi-  
quinazolina

A una solución de 640 mg de ácido 4-bromo-2-butenico en 10 ml de cloruro de metileno se le añaden a la tempe-  
ratura ambiente 0,67 ml de cloruro de oxalilo y una gota de dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agita todavía

durante aproximadamente una media hora a la temperatura ambiente, hasta que se haya terminado el desprendimiento de gases. El cloruro de ácido resultante se libera ampliamente del disolvente en vacío en un evaporador rotatorio. A continuación, el producto bruto se disuelve en 10 ml de cloruro de metileno y mediando enfriamiento con un baño de hielo se añade gota a gota a una mezcla de 1,00 g de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 1,60 ml de la base de Hünig en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas en el baño de hielo y durante otras 2 horas a la temperatura ambiente. Luego se añaden 2,90 ml de dietil-amina y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 días. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se filtra y el material filtrado se concentra por evaporación. El residuo en el matraz se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y metanol (19:1).

Rendimiento: 550 mg (40% del teórico).

Punto de fusión: 114°C

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 498, 500 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente a III.) se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor de R<sub>f</sub>: 0,53 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 510, 512 [M-H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Punto de fusión: 137°C

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 470, 472 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor de R<sub>f</sub>: 0,37 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor de R<sub>f</sub>: 0,35 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1) Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>

IV.) 4-[(3-Metil-fenil)amino]-6-[(4-{N-[(etoxicarbonil)metil]-N-metil-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-metoxi-quinazolina

A una solución de 842 mg de ácido 4-bromo-2-butenico en 15 ml de cloruro de metileno se le añaden a la temperatura ambiente 0,86 ml de cloruro de oxalilo y una gota de dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agita todavía durante aproximadamente una hora a la temperatura ambiente, hasta que esté terminado el desprendimiento de gases. El cloruro de ácido resultante se libera ampliamente del disolvente en un evaporador rotatorio en vacío. A continuación, el producto bruto se recoge en 10 ml de cloruro de metileno y se añade gota a gota mediando enfriamiento con un baño de hielo en el transcurso de cinco minutos a una mezcla de 1,0 g de 6-amino-4-[(3-metil-fenil)amino]-7-metoxi-quinazolina y 2,0 ml de la base de Hünig en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante dos horas mediando enfriamiento con un baño de hielo y todavía durante dos horas más a la temperatura ambiente. A continuación, se añaden 6,7 ml de la base de Hünig, 5,48 g de hidrocloreto de éster etílico de sarcosina y 3 ml de dimetil-formamida y la totalidad se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío en un evaporador rotatorio y el residuo en el matraz se distribuye entre 75 ml de acetato de etilo y 75 ml de agua. La fase orgánica se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El producto bruto se purifica por cromatografía a través de una columna de gel sílice con una mezcla de cloruro de metileno y metanol (20:1).

Rendimiento: 326 mg (20% del teórico)

## ES 2 326 968 T3

Punto de fusión 122 - 124°C

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente a IV.) se obtiene el siguiente compuesto:

*4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

Valor de R<sub>f</sub>: 0,62 (en óxido de aluminio, con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo = 1:1).

Espectro de masas (EI): m/z = 627, 629 [M]<sup>+</sup>

V.) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

950 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(4-{N-[(etoxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-1-oxo-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 195 µl de ácido metano-sulfónico en 10 ml de acetonitrilo se calientan a reflujo durante aproximadamente cuatro horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y agua, se reúne con 75 ml de acetato de etilo y con 25 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita a fondo enérgicamente durante 10 minutos. La fase orgánica se separa, se lava con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación en vacío, quedando como residuo una espuma de color parduzco.

Rendimiento: 610 mg (69% del teórico)

Valor de R<sub>f</sub>: 0,55 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 570, 572 [M+H]<sup>+</sup>

VI.) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

Una mezcla de 700 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(4-{N-[(*tert*.-butil-oxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-prop-1-il-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclo-propilmetoxi-quinazolina y 228 mg de hidrato de ácido p-tolueno-sulfónico en 20 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante cinco horas. Luego se añaden otros 200 mg de hidrato de ácido p-tolueno-sulfónico y se calienta a reflujo nuevamente durante cinco horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo en el matraz se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con una solución saturada de carbonato de sodio, con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo oleoso se lleva a cristalización por agitación con 15 ml de dietil-éter.

Punto de fusión: 173 - 175°C

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente a VI.) se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

Valor de R<sub>f</sub>: 0,54 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 540, 542 [M+H]<sup>+</sup>

(2) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina*

(La reacción se lleva a cabo con ácido metano-sulfónico en acetonitrilo)

Valor de R<sub>f</sub>: 0,38 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 556, 558 [M+H]<sup>+</sup>

## VII.) 4-[(3-Bromo-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

A 380 mg de 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-[N-[(*tert.*-butiloxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino]-etoxi)-7-metoxi-quinazolina en 8 ml de acetonitrilo se les añaden 90  $\mu$ l de ácido metano-sulfónico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente tres horas, luego se añade de nuevo un equivalente de ácido metano-sulfónico y se sigue calentando a reflujo hasta que la conversión sea completa. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo en el matraz se mezcla agitando con dietil-éter y se filtra con succión. Se obtiene el compuesto del título como un material sólido de color blanco.

Rendimiento: 280 mg (85% del teórico)

Punto de fusión: 190°C

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 485, 487 [M-H]<sup>+</sup>

Análogamente a VII.) se obtiene el siguiente compuesto:

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo).

Punto de fusión: 212-213°C

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461, 463 [M+H]<sup>+</sup>

## VIII.) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

A una solución de 4,50 g de ácido bromo-crotónico en 60 ml de cloruro de metileno se le añaden gota a gota 4,70 ml de cloruro de oxalilo. A continuación se añade una gota de N,N-dimetil-formamida. Después de aproximadamente 30 minutos, está terminado el desprendimiento de gases y la mezcla de reacción se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio. El cloruro de ácido bromo-crotónico se recoge en 30 ml de cloruro de metileno y mediando enfriamiento con un baño de hielo se añade gota a gota a una solución de 7,00 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-amino-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina y 10,20 ml de la base de Hünig en 150 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1,5 horas mediando enfriamiento con un baño de hielo y durante otras dos horas a la temperatura ambiente. Seguidamente se añaden 5,20 g de N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amina y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Para el tratamiento, se diluye con cloruro de metileno y se lava a fondo con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El producto bruto se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo, seguido por una mezcla de acetato de etilo y metanol (19:1), como agentes eluyentes.

Rendimiento: 5,07 g (51% del teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 512, 514 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,25 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

Análogamente a VIII.) se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 482, 484 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,11 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

(2) 4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-([4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 532 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,40 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)



## ES 2 326 968 T3

- (3) *4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}-amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 502 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,20 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

- (4) *4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}-amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,25 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

- (5) *4-[(R)-(1-Fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 514 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,15 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

- (6) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}-amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

- (7) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}-amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,45 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 5:1)

- (8) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528, 530 [M-H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,25 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo y metanol = 9:1)

- (9) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 508, 510 [M-H]<sup>+</sup>

Punto de fusión: 140°C

- (10) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}-amino}-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

Punto de fusión: 110-112°C

- (11) *4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}-amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina*

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

Valor de R<sub>f</sub>: 0,23 (en gel de sílice, con una mezcla de acetato de etilo, metanol y amoníaco acuoso concentrado = 90:10:0,1)

## ES 2 326 968 T3

Seguidamente se describen algunas formulaciones especialmente preferidas conforme al invento que contienen los dos componentes 1 y 2, pero sin limitar a los mismos el núcleo del invento.

### 5 Ejemplos de formulación

*Polvos para inhalación*

1)

Ingredientes	µg por cápsula
Bromuro de tiotropio	10,8
Agente inhibidor de la cinasa del EGFR <u>2</u>	3.500
Lactosa	3.489,2
<b>Suma</b>	<b>7.000</b>

2)

Ingredientes	µg por cápsula
Bromuro de tiotropio	21,7
Agente inhibidor de la cinasa del EGFR <u>2</u>	3.000
Lactosa	3.978,3
<b>Suma</b>	<b>7.000</b>

3)

Ingredientes	µg por cápsula
Bromuro de tiotropio x H <sub>2</sub> O	22,5
Agente inhibidor de la cinasa del EGFR <u>2</u>	5.000
Lactosa	4.022,5
<b>Suma</b>	<b>10.000</b>

4)

Ingredientes	µg por cápsula
Bromuro de tiotropio x H <sub>2</sub> O	22,5
Agente inhibidor de la cinasa del EGFR <u>2</u>	5.000
Lactosa	1.977,5
<b>Suma</b>	<b>7.000</b>

5)

Ingredientes	µg por cápsula
Bromuro de tiotropio x H <sub>2</sub> O	22,5
Agente inhibidor de la cinasa del EGFR <u>2</u>	5.000
<b>Suma</b>	5.022,5

## REIVINDICACIONES

1. Medicamento, **caracterizado** por un cierto contenido de uno o varios agentes anticolinérgicos (1) en combinación con uno o varios agentes inhibidores de la cinasa del EGFR (2) eventualmente en forma de sus enantiómeros, de mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos, eventualmente en forma de los solvatos o hidratos así como eventualmente en común con una sustancia auxiliar farmacéuticamente compatible, **caracterizado** porque 1 se selecciona entre el conjunto consistente en sales de tiotropio, sales de oxitropio o sales de ipratropio y **caracterizado**, además, porque 2 se selecciona entre el conjunto consistente en
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}-amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-{4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}-amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,

## ES 2 326 968 T3

4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-fenil)amino)-7-{4-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((S)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las sustancias activas 1 y 2 están contenidas ya sea en común en una forma de presentación o en dos formas de presentación separadas.

3. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque la sustancia activa 1 se selecciona entre el conjunto que consta de sales de tiotropio.

4. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque 1 está contenida en forma del cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato, de un modo preferido en forma del bromuro.

5. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la sustancia activa 2 se selecciona entre el conjunto que consta de

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles.

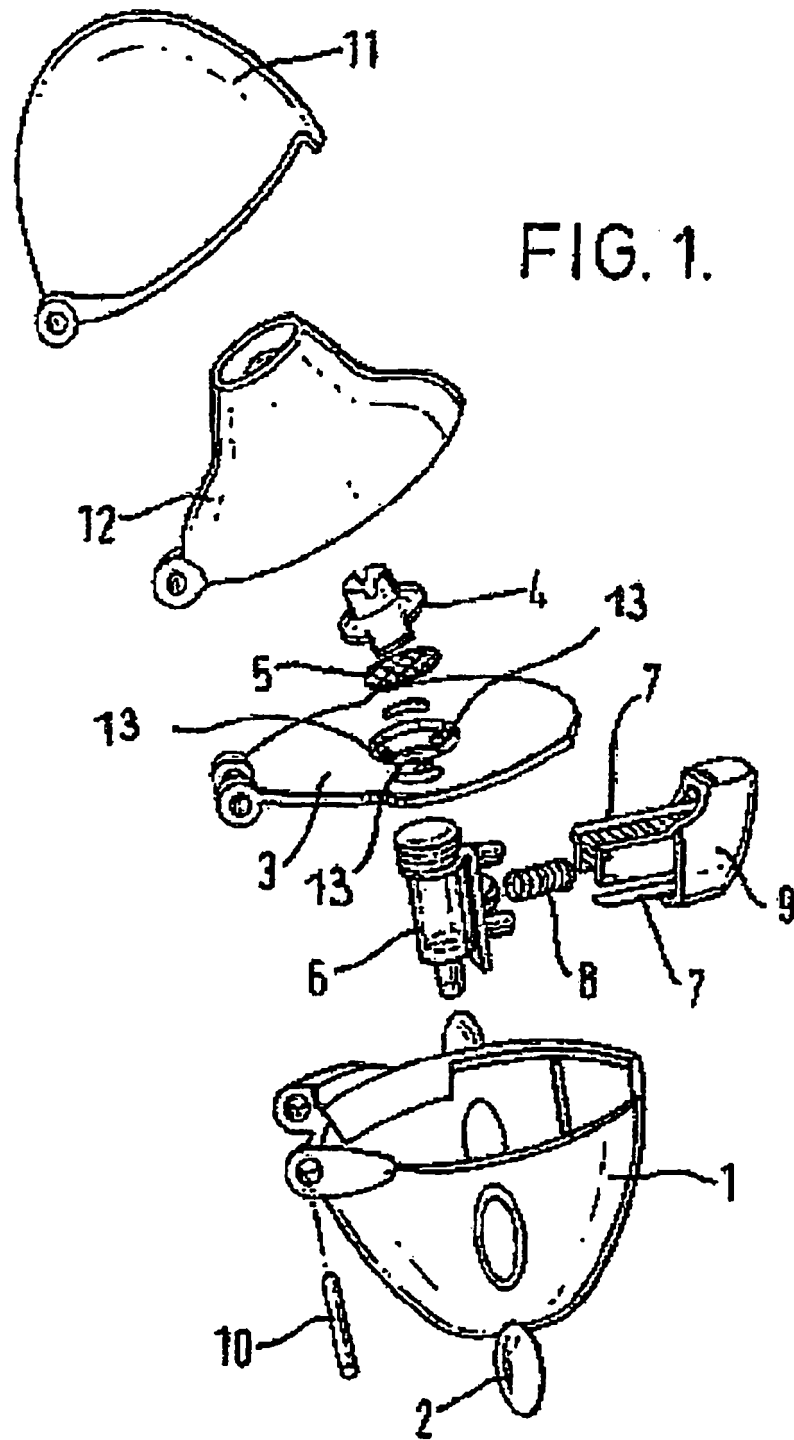
6. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque las relaciones en peso de 1 a 2 están situadas en un intervalo de 1:800 a 20:1, de un modo preferido de 1:600 a 10:1.

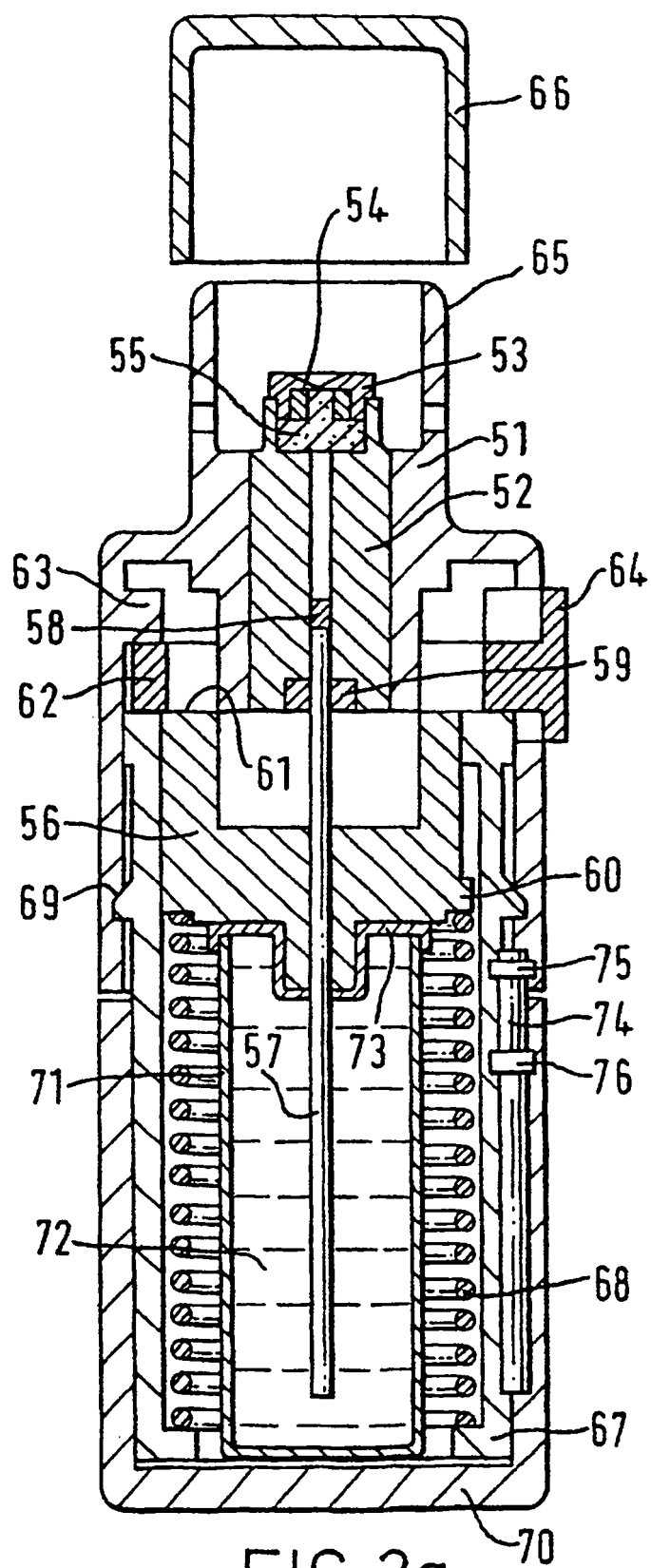
7. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque una aplicación en una sola vez corresponde a una dosificación de la combinación de sustancias activas 1 y 2 de 1.000 a 100.000  $\mu\text{g}$ , de un modo preferido de 1.500 a 50.000  $\mu\text{g}$ .

8. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque se presenta en la configuración de una forma de presentación apropiada para la inhalación.

9. Medicamento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se trata de una forma de presentación seleccionada entre el conjunto formado por polvos para inhalación, aerosoles dosificables con un contenido de un gas propulsor, y soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor.

10. Uso de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias.





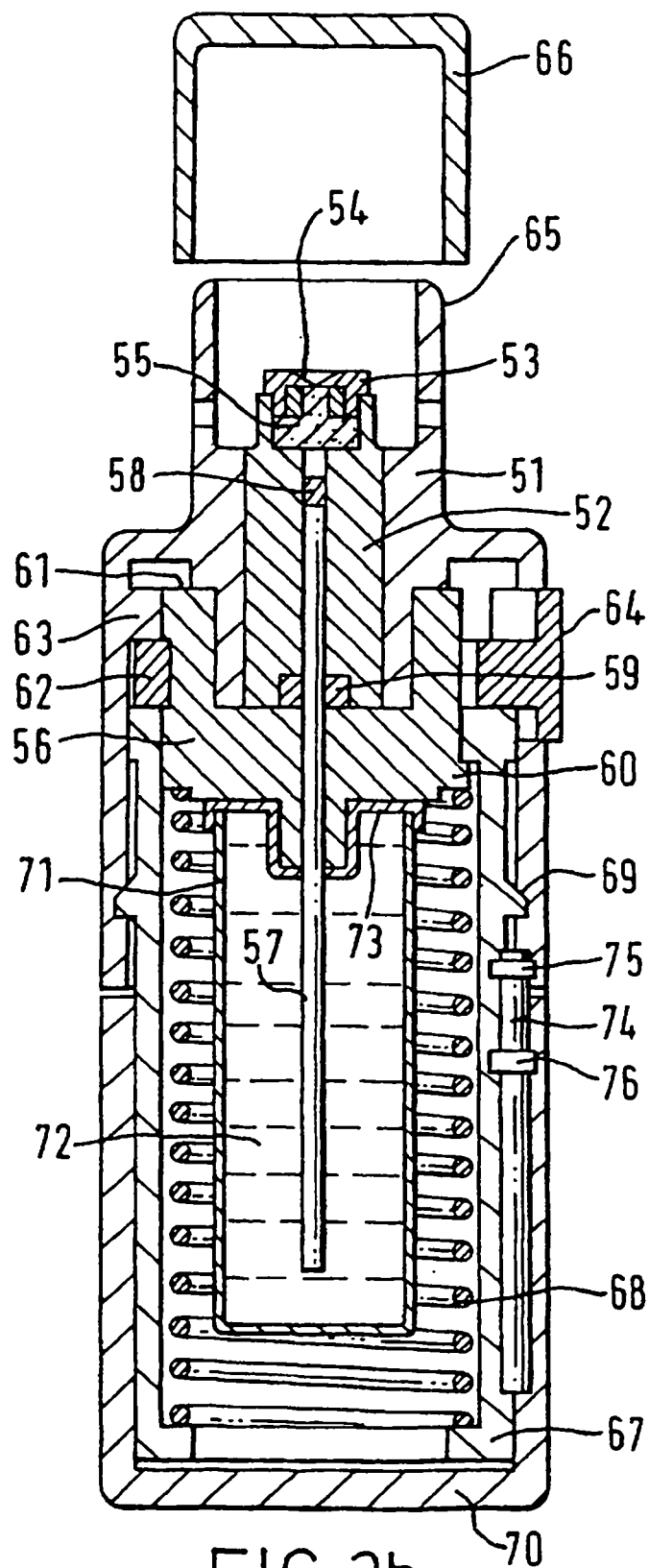


FIG. 2b.