

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

(21) **PI0617269-5 A2**

(22) Data de Depósito: 06/10/2006
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/538 2006.01
A61K 31/46 2006.01
A61K 31/40 2006.01
A61P 9/06 2006.01
A61P 11/00 2006.01
A61P 11/06 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS E SEUS USOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS**

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2005 EP 05 109374.8

(73) Titular(es): Boeringer Ingelheim International GMBH

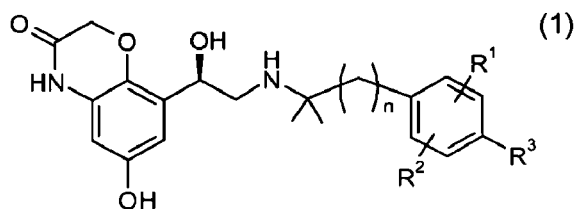
(72) Inventor(es): Andreas Schnapp, Michael P. Pieper, Thierry Bouyssou

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067122 de 06/10/2006

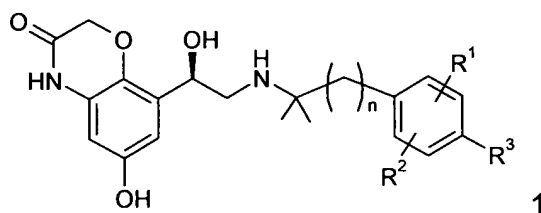
(87) Publicação Internacional: WO 2007/042467 de 19/04/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS E SEUS USOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS. A presente invenção se refere a novas combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1 na qual os radicais R^1 , R^2 e R^3 podem ter os significados mencionados nas reivindicações e na descrição, contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, processos para a sua produção, bem como seu uso como medicamento.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS E SEUS USOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS**".

A presente invenção se refere a novas combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1



na qual os radicais R^1 , R^2 e R^3 podem ter os significados mencionados na descrição, contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, processos para a sua produção, bem como seu uso como medicamento.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a modernas composições de medicamentos à base de compostos de efeito anticolinergicamente prolongado e β -miméticos de efeito prolongado, processos para a sua produção e seu uso na terapia de doenças das vias respiratórias.

15 É conhecido do estado da técnica, que β -miméticos, bem como anticolinérgicos em combinação com broncoespasmolíticos podem ser aplicados com êxito para o tratamento de doenças obstrutivas das vias respiratórias – tais como, por exemplo, da asma ou da doença pulmonar obstrutiva crônica -. Frequentemente é desejável, pôr combinações de medicamentos à

20 disposição com uma longa duração de efeito para a terapia medicamentosa de doenças. Desse modo, geralmente, pode ser assegurado, que a concentração da substância ativa necessária para a obtenção do efeito terapêutico é dada durante um período mais longo no organismo, sem precisar realizar uma dose repetida demasiadamente freqüente do medicamento. A aplicação

25 de uma substância ativa em espaços temporais mais longos contribui em alto grau para o bem-estar do paciente. A produção de um medicamento, que pode ser usado de maneira terapeuticamente conveniente através de uma única aplicação por dia (dose única) é particularmente desejável. O uso

realizado uma vez por dia tem a vantagem, de que o paciente pode acostumar-se de maneira relativamente rápida à ingestão regular do medicamento em determinados períodos do dia.

5 No entanto, a administração de substâncias com eficácia β -simpato-mimética -, tal como, por exemplo, a substância ativa formoterol conhecida do estado da técnica – pode estar ligada ao homem com efeitos colaterais não desejados.

10 Como efeitos centrais podem ocorrer agitação geral, excitação, insônia, angústia, tremor dos dedos, sudorese e dores de cabeça. Nesse caso, a aplicação inalativa não exclui esses efeitos colaterais, no entanto, geralmente eles são um pouco menores do que após aplicação peroral ou parenteral.

15 Os efeitos colaterais dos β -simpatomiméticos após administração inalativa baseiam-se, porém, principalmente nos efeitos estimuladores β_1 mais ou menos acentuados no coração. Após disponibilidade sistêmica, os β -simpatomiméticos produzem taquicardia, palpitações do coração, dores parecidas com angina do peito bem como arritmias [Jackson and Lipworth, Drug Safety 2004: 24, 243-270; Sovani e outros, Drug Safety 2004: 27, 689-715].

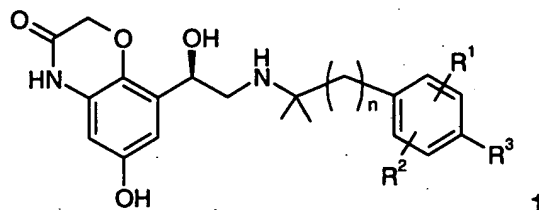
20 Conseqüentemente, é objetivo da presente invenção, pôr modernas composições de medicamentos à disposição à base de compostos anticolinérgicos e β -miméticos de efeito prolongado, que por um lado, desenvolvem um benefício terapêutico na terapia de doenças das vias respiratórias e são caracterizadas por uma longa duração de efeito com redução
25 simultânea do potencial de efeitos colaterais do β -mimético e dessa maneira, podem ser usadas para a produção de medicamentos com eficácia mais longa e baixo perfil de efeitos colaterais.

Surpreendentemente, foi verificado, que os objetivos mencionados acima são resolvidos por compostos da fórmula geral 1.

30 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novas combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente um composto da fór-

mula geral 1



na qual

n representa 1 ou 2;

5 R¹ representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₄-alquila ou O-C₁₋₄-alquila;

R² representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₄-alquila ou O-C₁₋₄-alquila;

10 R³ representa hidrogênio, C₁₋₄-alquila, OH, halogênio, O-C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquilenos-COOH, O-C₁₋₄-alquilenos-COO-C₁₋₄-alquila;
contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10 até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

15 Preferem-se combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1,
na qual

n representa 1 ou 2;

R¹ representa hidrogênio, halogênio ou C₁₋₄-alquila;

R² representa hidrogênio, halogênio ou C₁₋₄-alquila;

20 R³ representa hidrogênio, C₁₋₄-alquila, OH, halogênio, O-C₁₋₄-alquila, O-C₁₋₄-alquilenos-COOH ou O-C₁₋₄-alquilenos-COO-C₁₋₄-alquila;
contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10 até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

25 Além disso, preferem-se combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1,
na qual

n representa 1 ou 2;

R¹ representa hidrogênio, flúor, cloro ou metila;

R^2 representa hidrogênio, flúor, cloro ou metila;

R^3 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, OH, flúor, cloro, bromo, O- C_{1-4} -alquila, O- C_{1-4} -alquilenos-COOH, O- C_{1-4} -alquilenos-COO- C_{1-4} -alquila; contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10 até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

Além disso, preferem-se combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1, na qual

10 n representa 1 ou 2;

R^1 representa hidrogênio, metila ou etila;

R^2 representa hidrogênio, metila ou etila;

R^3 representa hidrogênio, metila, etila, OH, metóxi, etóxi, O-CH₂-COOH, O-CH₂-COO-metila ou O-CH₂-COO-etila;

15 contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10 até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

Além disso, preferem-se combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1, na qual

20 n representa 1 ou 2;

R^1 representa hidrogênio ou metila;

R^2 representa hidrogênio ou metila;

25 R^3 representa hidrogênio, metila, OH, metóxi, O-CH₂-COOH ou O-CH₂-COO-etila;

contêm pelo menos uma outra substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10 até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

30 Um outro aspecto preferido da presente invenção, são combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1, na qual $n = 1$ R^1 e R^2 representam hidrogênio e o radical R^3 pode ter os significados mencionados acima, contêm pelo me-

nos uma outra substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10 até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

Nos compostos da fórmula 1 os radicais R¹ e R², desde que não representem hidrogênio, podem estar dispostos em cada caso em posição orto ou meta em relação à ligação com o grupo CH₂ benzílico. Quando nenhum dos radicais R¹ e R² representar hidrogênio, preferem-se para as combinações de medicamentos de acordo com a invenção, aqueles compostos da fórmula 1, nos quais os dois radicais R¹ e R² têm a configuração ou orto ou os dois radicais R¹ e R² têm a configuração meta, sendo que compostos, nos quais os dois radicais R¹ e R² têm a configuração orto, assumem particular significado. Nos compostos da fórmula 1, nos quais um dos radicais R¹ e R² não representa hidrogênio, este pode estar disposto na posição orto ou meta em relação à ligação com o grupo CH₂ benzílico. Neste caso, preferem-se para as combinações de medicamentos de acordo com a invenção, especialmente aqueles compostos da fórmula 1, nos quais o radical R¹ ou R², que não representa hidrogênio, tem a configuração orto.

Combinações de medicamentos particularmente preferidas, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1, selecionado dos compostos

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.1);
- 8-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.2);
- 8-{2-[2-(3,5-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.3);
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.4);
- 8-{2-[2-(4-fluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1.5)

contêm pelo menos uma segunda substância ativa 2, em que a proporção molar das substâncias ativas 1 para 2 se encontra em uma faixa de 1 : 10

até 12 : 1, preferentemente 1 : 10 até 10 : 1.

Nas combinações de medicamentos de acordo com a invenção, os compostos da fórmula 1 podem estar contidos na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos.

5 Nesse caso, preferem-se particularmente aquelas combinações de medicamentos, nas quais um ou mais, preferentemente um composto da fórmula 1 está contido na forma dos compostos enantiomericamente puros, preferentemente na forma dos enantiômeros R. No estado da técnica são conhecidos processos para a separação de racematos nos respectivos enantiômeros e
10 podem ser aplicados de modo e maneira análogo para a preparação dos enantiômeros R ou S enantiomericamente puros dos compostos da fórmula 1. Um outro aspecto da presente invenção refere-se às combinações de medicamentos, que contêm os compostos da fórmula 1 mencionados acima na forma dos sais de adição de ácidos com ácidos farmacologicamente aceitá-
15 veis, bem como eventualmente na forma dos solvatos e/ou hidratos.

Nas combinações de medicamentos de acordo com a invenção, a substância ativa 2 é selecionada do grupo dos anticolinérgicos consistindo em sais de tiotrópio (2.1), sais de oxitrópio (2.2), sais de flutrópio (2.3), sais de ipratrópio (2.4), sais de glicopirrônio (2.5) e sais de tróspio (2.6).

20 Eventualmente, os anticolinérgicos mencionados acima apresentam centros de carbono quirais. Nesse caso, as combinações de medicamentos de acordo com a invenção, podem conter os anticolinérgicos na forma de seus enantiômeros, misturas dos enantiômeros ou racematos, sendo aplicados preferencialmente anticolinérgicos enantiomericamente puros.

25 No caso dos sais 2.1 até 2.6 mencionados acima os cátions tiotrópio, oxitrópio, flutrópio, ipratrópio, glicopirrônio e tróspio representam os componentes farmacologicamente ativos. Uma referência explícita aos cátions mencionados acima é realizada pelas designações 2.1' até 2.6'. Cada referência aos sais 2.1 até 2.6 mencionados acima inclui naturalmente uma
30 referência aos respectivos cátions tiotrópio (2.1'), oxitrópio (2.2'), flutrópio (2.3'), ipratrópio (2.4'), glicopirrônio (2.5'), tróspio (2.6').

Entre os sais 2.1 até 2.6 entendem-se de acordo com a invenção

aqueles compostos, que além dos cátions tiotrópio (2.1'), oxitrópio (2.2'), flutrópio (2.3'), ipratrópio (2.4'), glicopirrônio (2.5'), tróspio (2.6'), contêm como contra-íon (ânion) cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenossulfonato, preferindo-se como contra-íons p cloreto, brometo, iodeto, sulfato, metanossulfato ou p-toluenossulfonato. De todos os sais, os cloretos, brometos, iodetos e metanossulfonatos são particularmente preferidos.

No caso dos sais de trópio (2.6), o cloreto é particularmente preferido. Nos outros sais 2.2 até 2.6 os metanossulfonatos e brometos têm particular significado. Combinações de medicamentos, que contêm sais de tiotrópio (2.1), sais de oxitrópio (2.2) ou sais de ipratrópio (2.4), em que os respectivos brometos são particularmente significados de acordo com a invenção, têm significado particular. O brometo de tiotrópio (2.1) tem significado particular.

Os sais mencionados acima podem estar presentes nas combinações de medicamentos de acordo com a invenção, eventualmente na forma de seus solvatos ou hidratos, preferentemente na forma de seus hidratos. No caso do brometo de tiotrópio, as combinações de medicamentos de acordo com a invenção, contêm o mesmo preferentemente na forma do monohidrato de brometo de tiotrópio cristalino, que é conhecido da WO 02/20928. Caso o brometo de tiotrópio seja aplicado em forma anidra nas combinações de medicamentos de acordo com a invenção, então o brometo de tiotrópio cristalino anidro, que é conhecido da WO 03/000265 é aplicado de maneira preferida.

Exemplos de combinações de medicamentos preferidas de acordo com a invenção, de compostos preferidos da fórmula 1 com os anticolinérgicos 2.1 até 2.6 mencionados acima, são combinações contendo os compostos 1.1 e 2.1, 1.1 e 2.2, 1.1 e 2.3, 1.1 e 2.4, 1.1 e 2.5, 1.1 e 2.6, 1.2 e 2.1; 1.2 e 2.2; 1.2 e 2.3; 1.2 e 2.4; 1.2 e 2.5; 1.2 e 2.6; 1.3 e 2.1; 1.3 e 2.2; 1.3 e 2.3; 1.3 e 2.4; 1.3 e 2.5; 1.3 e 2.6; 1.4 e 2.1; 1.4 e 2.2; 1.4 e 2.3; 1.4 e 2.4; 1.4 e 2.5; 1.4 e 2.6; 1.5 e 2.1; 1.5 e 2.2; 1.5 e 2.3; 1.5 e 2.4; 1.5 e 2.5;

1.5 e 2.6; em cada caso eventualmente na forma de seus racematos, enantiômeros ou diastereômeros e eventualmente na forma de seus sais de adição de ácidos farmacologicamente toleráveis, solvatos e/ou hidratos.

- De acordo com a invenção, prefere-se uma proporção molar da substância ativa **1** para a substância ativa **2** de 1 : 1 até 12 : 1, de modo particularmente preferido, 3 : 1 até 12 : 1, especialmente de 5 : 1 até 12 : 1. De acordo com a invenção, prefere-se particularmente uma proporção molar da substância ativa **1** para a substância ativa **2** de 1 : 1 até 10 : 1, de modo particularmente preferido, de 3 : 1 até 10 : 1, especialmente 5 : 1 até 10 : 1. Faixas preferidas para combinações de medicamentos dos compostos da fórmula **1** de acordo com a invenção, com os anticolinérgicos **2.1** até **2.6** mencionados acima, apresentam as proporções molares mencionadas na tabela 1.

Tabela 1

Exemplo Nº	Proporção molar das substâncias ativas 1 : 2	
	de	até
1	1.0 : 1	1.5 : 1
2	1.6 : 1	2.0 : 1
3	2.1 : 1	2.5 : 1
4	2.6 : 1	3.0 : 1
5	3.1 : 1	3.5 : 1
6	3.6 : 1	4.0 : 1
7	4.1 : 1	4.5 : 1
8	4.6 : 1	5.0 : 1
9	5.1 : 1	5.5 : 1
10	5.6 : 1	6.0 : 1
11	6.1 : 1	6.5 : 1
12	6.6 : 1	7.0 : 1
13	7.1 : 1	7.5 : 1
14	7.6 : 1	8.0 : 1
15	8.1 : 1	8.5 : 1
16	8.6 : 1	9.0 : 1
17	9.1 : 1	9.5 : 1
18	9.6 : 1	10.0 : 1

Exemplo Nº	Proporção molar das substâncias ativas 1 : 2	
	de	até
19	10.1: 1	10.5: 1
20	10.6: 1	11.0: 1
21	11.1: 1	11.5: 1
22	11.6: 1	12.0: 1

Em uma variante particularmente preferida da invenção, as formulações farmacêuticas constitutivas das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, em relação a 10 µg do brometo de 2.1 na forma de seu monohidrato, contêm as seguintes quantidades da substância ativa 1 na

5 forma de seu cloridrato: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0,

10 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0 µg.

Além disso, as formulações farmacêuticas constitutivas das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, em relação a 5 µg do brometo de 2.1 na forma de seu monohidrato, podem conter as seguintes quantidades da substância ativa 1 na forma de seu cloridrato: 0.1,

15 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9,

20 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0 µg; neste caso são particularmente preferidas 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4,

25 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0 µg da substância ativa 1 na forma de seu cloridrato.

TERMOS E DEFINIÇÕES USADOS

Pelo termo "C₁₋₄-alquila" (também desde que sejam componente de outros radicais) entendem-se grupos alquila ramificados e não ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Para isso, são mencionados, por exemplo: metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, *sec*-butila ou *terc*-butila. Para os grupos mencionados acima utilizam-se eventualmente também as abreviações Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu e assim por diante. Desde que não seja descrito de outro modo, as definições propila e butila abrangem todas as formas isômeras concebíveis dos respectivos radicais. Dessa maneira, por exemplo, propila abrange *n*-propila e *i*-propila, butila abrange *n*-butila, *sec*-butila e *terc*-butila e assim por diante.

Pelo termo "C₁₋₄-alquilenos" (também desde que sejam componente de outros radicais) entendem-se grupos alquilenos ramificados e não-ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Para isso, são mencionados, por exemplo: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno ou 1,2-dimetiletileno. Desde que não seja descrito de outro modo, as definições propileno e butileno abrangem todas as formas concebíveis dos respectivos radicais com número de carbono igual. Dessa maneira, por exemplo, propileno também abrange 1-metiletileno e butileno abrange 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

"Halogênio" representa no âmbito da presente invenção, flúor, cloro, bromo ou iodo. Desde que não seja mencionado de forma contrária, o flúor, cloro e bromo são considerados como halogênios preferidos.

Por sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis entendem-se por exemplo, sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenossulfonato, preferentemente cloridrato, bromidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato. Dos sais de adição de ácido mencionados acima, os sais do ácido clorídrico, do ácido metanossulfônico, do ácido benzóico e do ácido acético são particu-

larmente preferidos de acordo com a invenção.

No âmbito da presente invenção, entende-se por combinação de medicamentos dos componentes 1 e 2 a aplicação comum de duas substâncias ativas em uma única forma de administração ou formulação ou a aplicação separada das duas substâncias ativas em formas de administração separadas. Caso as substâncias ativas 1 e 2 sejam aplicadas em formas de administração separadas, essa aplicação separada pode ser efetuada escalonada de forma simultânea ou temporal, isto é, sucessivamente.

CAMPOS DE INDICAÇÃO

Um aspecto da presente invenção refere-se às combinações de medicamentos mencionadas acima, que além de quantidades terapêuticamente eficazes de 1 e 2 contêm um excipiente farmacologicamente tolerável. Um aspecto da presente invenção refere-se às combinações de medicamentos mencionadas acima, que além de quantidades terapêuticamente eficazes de 1 e 2 não contêm um excipiente farmacologicamente tolerável.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de quantidades terapêuticamente eficazes das substâncias ativas 1 para a produção de um medicamento contendo, além disso, uma ou mais, preferentemente uma substância ativa 2, para o tratamento de doenças das vias respiratórias inflamatórias e obstrutivas, para inibir dores de parto prematuras na obstetrícia (tocólise), para o restabelecimento do ritmo sinusal no coração no caso de bloqueio atrioventricular, para recuperar distúrbios bradicárdicos do ritmo cardíaco (antiarrítmico), para a terapia do choque circulatório (dilatação vascular e aumento do débito cardíaco), bem como para o tratamento de prurido e inflamações cutâneas.

Um aspecto preferido da presente invenção refere-se ao uso de quantidades terapêuticamente eficazes das substâncias ativas 1 para a produção de um medicamento contendo, além disso, uma ou mais, preferentemente uma substância ativa 2 para o tratamento de doenças das vias respiratórias, que são selecionadas do grupo consistindo em doenças pulmonares obstrutivas de diferente origem, enfisemas pulmonares de diferente origem, doenças pulmonares restritivas, doenças pulmonares intersticiais, fi-

brose cística, bronquidites de diferente origem, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom) e todas as formas do edema pulmonar.

O uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças pulmonares obstrutivas, que são selecionadas do grupo consistindo em asma bronquial, asma pediátrica, asma grave, ataque agudo de asma, bronquite crônica e COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica), sendo que o uso para a produção de um medicamento para o tratamento de asma bronquial e COPD é particularmente preferido de acordo com a invenção.

Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de enfisemas pulmonares que têm sua origem na COPD ou na deficiência do inibidor $\alpha 1$ -proteinase.

Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças pulmonares restritivas, que são selecionadas do grupo consistindo em alveolite alérgica, doenças pulmonares restritivas causadas por noxas industriais, tal como asbestose ou silicose e restrição com base em tumores pulmonares, tais como, por exemplo, linfangiose carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar e linfomas.

Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças pulmonares intersticiais, que são selecionadas do grupo consistindo em pneumonias causadas por infecções, tais como, por exemplo, com base em uma infecção com vírus, bactérias, fungos, protozoários, helmintos ou outros patógenos, pneumonite com base em diferentes origens, tais como, por exemplo, aspiração e insuficiência ventricular, pneumonite ou fibrose causada por radiação, colagenoses, tal como, por exemplo, lupus eritematoso, esclerodermia ou sarcoidose sistêmica, granulomatoses, tal como, por exemplo, Morbus Boeck, pneumonia intersticial idiopática ou fibrose pulmonar idiopática (IPF).

Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento da fibrose cística ou mucoviscidose.

5 Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de bronquidites, tal como, por exemplo, bronquite com base em infecção bacteriana ou viral, bronquite alérgica e bronquite tóxica.

10 Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de bronquiectasias.

15 Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de ARDS (adult respiratory distress syndrom).

20 Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um medicamento para o tratamento de edemas pulmonares, por exemplo, edemas pulmonares tóxicos após aspiração ou inalação de substâncias tóxicas e substâncias estranhas.

25 De modo particularmente preferido, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, refere-se à produção de um medicamento para o tratamento de asma ou COPD. Além disso, o uso mencionado acima das combinações de medicamentos de acordo com a invenção, é particularmente significativo para a produção de um medicamento para o tratamento diário único de doenças das vias respiratórias inflamatórias e obstrutivas, de modo particularmente preferido para o tratamento diário único de asma ou COPD.

30 Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de quantidades terapêuticamente eficazes de uma substância ativa da fórmula 1 em combinação com quantidades terapêuticamente eficazes de uma substância ativa 2 para a produção de um medicamento para o tratamento de uma das

doenças mencionadas acima.

- Além disso, a presente invenção refere-se a um processo para o tratamento de uma das doenças mencionadas acima, o qual é caracterizado pelo fato de que são aplicadas quantidades terapeuticamente eficazes de uma substância ativa da fórmula 1 em combinação com quantidades terapeuticamente eficazes de uma substância ativa 2.

FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Os dois componentes de substâncias ativas 1 e 2 – juntos ou separados – podem ser aplicados em cada caso de maneira em si conhecida por via inalativa, oral, parenteral ou de outra maneira em formulações usualmente tão amplas quanto possíveis, tais como, por exemplo, comprimidos, drágeas, pílulas, granulados, aerossóis, xarope, emulsões, suspensões, pós e soluções, com o uso de excipientes ou solventes inertes, não-tóxicos, farmaceuticamente eficazes.

- Formas de utilização adequadas para a aplicação dos compostos da fórmula 1 e 2 são, por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções, pós e outros. A proporção do(s) composto(s) farmaceuticamente eficaz deveria encontrar-se, em cada caso, na faixa de 0,05 até 90 % em peso, preferentemente 0,1 até 50 % em peso, de toda a composição. Comprimidos correspondentes podem ser obtidos, por exemplo, misturando a ou as substâncias ativas com coadjuvantes conhecidos, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, promotores de decomposição, tais como amido de milho ou ácido alginico, adesivos, tais como amido ou gelatina, lubrificantes, tal como estearato de magnésio ou talco e/ou agentes para a obtenção do efeito de depósito, tais como carboximetilcelulose, ftalato do acetato de celulose ou acetato de polivinila. Os comprimidos também podem consistir em várias camadas.

- As drágeas podem ser produzidas correspondentemente através do revestimento de núcleos preparados de maneira análoga aos comprimidos com agentes geralmente usados em revestimentos de drágeas, por exemplo, colidona ou goma-laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para a obtenção de um efeito de depósito ou para evitar incompatibi-

lidades, o núcleo também pode consistir em várias camadas. Da mesma maneira, também o revestimento da drágea pode consistir em várias camadas para a obtenção de um efeito de depósito, onde podem ser usados os coadjuvantes mencionados acima nos comprimidos. Sumos das substâncias ativas de acordo com a invenção, respectivamente, das combinações de substâncias ativas podem conter adicionalmente ainda um adoçante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina ou açúcar, bem como agentes corretivos de sabor, por exemplo, aromatizantes, tais como baunilha ou extrato de laranja. Além disso, eles podem conter agentes auxiliares de suspensão ou espessantes, tais como carboximetilcelulose de sódio, umectantes por exemplo, produtos de condensação de álcoois graxos com óxido de etileno ou substâncias protetoras, tais como p-hidroxibenzoatos.

Soluções são produzidas de maneira usual, por exemplo, adicionando-se isotônicos, conservantes, tais como p-hidroxibenzoatos ou estabilizadores, tais como sais de metais alcalinos do ácido etilenodiaminotetraacético, eventualmente com o uso de emulsificantes e/ou agentes de dispersão, sendo que, por exemplo, ao usar água como diluente, é possível aplicar eventualmente solventes orgânicos como promotores de dissolução ou solventes auxiliares e envasar em frascos de injeção ou ampolas ou em frascos de infusão.

As cápsulas contendo uma ou mais substâncias ativas, respectivamente, combinações de substâncias ativas, podem ser produzidas, por exemplo, em que as substâncias ativas são misturadas com excipientes inertes, tais como lactose ou sorbitol e encapsuladas em cápsulas de gelatina.

Supositórios adequados podem ser produzidos, por exemplo, através da mistura com excipientes previstos para esse fim, tais como gorduras naturais ou polietilenoglicol, respectivamente, seus derivados.

Como coadjuvantes mencionam-se, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacologicamente aceitáveis, tais como parafinas (por exemplo, frações de petróleo), óleos de origem vegetal (por exemplo, óleo de amendoim ou de sésamo), álcoois mono- ou polifuncionais (por exemplo, etanol ou glicerina), excipientes, tais como, por exemplo, moinhas de minerais

naturais (por exemplo, caulim, argilas, talco, giz), moinhas de minerais sintéticos (por exemplo, ácido silícico altamente disperso e silicatos), açúcares (por exemplo, cana-de-açúcar, lactose e glicose), emulsificantes (por exemplo, lignina, lixívias residuais de lignina, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e deslizantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

No caso da aplicação oral, os comprimidos, naturalmente, além dos excipientes mencionados, também podem conter aditivos, tais como, por exemplo, citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico junto com diversas substâncias aditivas, tais como amido, preferentemente amido de batata, gelatina e similares. Além disso, deslizantes, como estearato de magnésio laurilsulfato de sódio e talco podem ser co-utilizados para a produção do comprimido. No caso de suspensões aquosas, as substâncias ativas, além dos coadjuvantes mencionados acima, podem ser adicionadas com diversos corretivos de sabor ou corantes.

Também na aplicação separada dos dois componentes 1 e 2, pelo menos o componente 1 é aplicado preferentemente por via inalativa. Caso o componente 1 seja aplicado por via inalativa, o componente 2, na dose separada das duas substâncias ativas, também pode ser aplicado, por exemplo, por via oral ou também parenteral à base de formulações usuais no estado da técnica, tais como comprimidos, drágeas pílulas, granulados, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões, pós e soluções, usando excipientes ou solventes inertes, não-tóxicos, farmacologicamente adequados.

Preferentemente, as combinações de medicamentos de acordo com a invenção, todavia, são aplicadas por via inalativa por meio de uma única forma de administração, contendo as duas substâncias ativas 1 e 2 ou por meio de uma forma de administração separada, contendo em cada caso apenas uma das substâncias ativas 1 e 2, adequadas para a aplicação inalativa.

Como formas de administração inaláveis, tomam-se em consideração pós de inalação, aerossóis dosadores contendo gás propulsor ou soluções de inalação livres de gás propulsor. Pós de inalação contendo a com-

binação de substância ativa de 1 e 2 de acordo com a invenção, podem consistir unicamente em substâncias ativas mencionadas ou em uma mistura das substâncias ativas mencionadas com coadjuvantes fisiologicamente toleráveis. No âmbito da presente invenção, o termo soluções de inalação livres de gás propulsor também abrange concentrados ou soluções de inalação estéreis, prontas para o uso. As formas de administração de acordo com a invenção, podem conter a combinação de substância ativa de 1 e 2 ou juntas em uma ou em duas formas de administração separadas. Essas formas de administração aplicáveis no âmbito da presente invenção, são detalhadamente descritas na próxima parte do relatório descritivo.

A) Pó de inalação contendo as combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção:

Os pós de inalação de acordo com a invenção, podem conter 1 e 2 ou sozinhas ou na mistura com coadjuvantes fisiologicamente aceitáveis.

Caso as substâncias ativas 1 e 2 contenham coadjuvantes fisiologicamente aceitáveis na mistura, os seguintes coadjuvantes fisiologicamente aceitáveis podem ser aplicados para a produção desses pós de inalação de acordo com a invenção: monossacarídeos (por exemplo, glicose ou arabinose), dissacarídeos (por exemplo, lactose, sacarose, maltose, trehalose), oligo- e polissacarídeos (por exemplo, dextranos), poliálcoois (por exemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sais (por exemplo, cloreto de sódio, carbonato de cálcio) ou misturas desses coadjuvantes entre si. Preferentemente, aplicam-se mono- ou dissacarídeos, sendo que o uso de lactose, trehalose ou glicose, é especialmente, mas não exclusivamente preferido na forma de seus hidratos.

No âmbito dos pós de inalação de acordo com a invenção, os coadjuvantes apresentam um tamanho de partícula médio máximo de até 250 μm , preferentemente entre 10 e 150 μm , de modo particularmente preferido, entre 15 e 80 μm . Eventualmente pode ser conveniente, acrescentar aos coadjuvantes mencionados acima frações mais finas de coadjuvantes com um tamanho médio de partícula de 1 a 9 μm . Os coadjuvantes mais finos mencionados por último também são selecionados dos grupos mencio-

nados acima de coadjuvantes aplicáveis. Finalmente, para a produção dos pós de inalação de acordo com a invenção, acrescenta-se a substância ativa 1 e 2 micronizada, preferentemente com um tamanho médio de partícula de 0,5 a 10 μm , de modo particularmente preferido, de 1 a 6 μm , ao coadjuvante ou à mistura de coadjuvantes. Processos para a produção dos pós de inalação de acordo com a invenção, através de moagem e micronização, bem como através de mistura definitiva dos componentes, são conhecidos do estado da técnica. Os pós de inalação de acordo com a invenção, podem ser preparados e aplicados ou na forma de uma única mistura em pó, que contém tanto 1, como também 2 ou na forma de pós de inalação separados, que contêm meramente 1 e 2.

Os pós de inalação de acordo com a invenção, podem ser aplicados por meio de inaladores conhecidos do estado da técnica. Pós de inalação de acordo com a invenção, que além de 1 e 2, contêm, além disso, um coadjuvante fisiologicamente aceitável, podem ser aplicados, por exemplo, por meio de inaladores, que dosam uma dose única de uma fonte por meio de uma câmara de medição, tal como esta é descrita na US 4570630A, ou por meio de outros dispositivos industriais, tais como são descritos na DE 36 25 685 A. Os pós de inalação de acordo com a invenção, que contêm 1 e 2 eventualmente em relação com um coadjuvante fisiologicamente aceitável, podem ser aplicados, por exemplo, por meio do inalador conhecido pelo nome Turbohaler[®], respectivamente, com inaladores, tais como publicados, por exemplo, na EP 237505. Preferentemente, os pós de inalação de acordo com a invenção, que além de 1 e 2 contêm coadjuvante fisiologicamente aceitável, são envasados, todavia, em cápsulas (em chamados Inhaletten), que chegam à aplicação em inaladores, tais como descrito, por exemplo, na WO 94/28958.

Um inalador particularmente preferido para a aplicação da combinação de medicamentos de acordo com a invenção, em inhalettes é mostrado na figura 1. Esse inalador (Handihaler[®]) para a inalação de medicamentos pulverizados de cápsulas é caracterizado por um compartimento 1, contendo duas janelas 2, uma tampa 3, na qual se encontram aberturas para

a entrada de ar e que é provida de uma peneira 5 fixada sobre um compartimento de peneira 4, uma câmara de inalação 6 ligada com a capa 3, na qual está previsto um gatilho móvel 9 contra uma mola 8, provido de duas agulhas polidas 7, bem como um bocal 12 ligado com o compartimento 1, a
5 capa 3 e uma tampa 11 dobrável sobre um eixo 10, bem como furos de passagem de ar 13 para ajustar a resistência à corrente.

Caso os pós de inalação de acordo com a invenção, no sentido da aplicação preferida mencionada acima, devam ser envasados em cápsulas, oferecem-se quantidades de enchimento de 1 a 30 mg por cápsula. De
10 acordo com a invenção, essas contêm ou juntas ou em cada caso, as dosagens já mencionadas acima para 1 e 2 por dose única.

B) Aerossóis de inalação contendo gás propulsor contendo as combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção:

Aerossóis de inalação contendo gás propulsor de acordo com a
15 invenção, podem conter 1 e 2 dissolvidas no gás propulsor ou em forma dispersa. Nesse caso, 1 e 2 podem estar contidas em formas de administração separadas ou em uma forma de administração comum, sendo que 1 e 2 podem estar contidas ou ambas dissolvidas, ambas dispersas ou em cada caso apenas um componente é dissolvido e o outro disperso. O gás propulsor
20 utilizável para a produção dos aerossóis de inalação de acordo com a invenção, são conhecidos do estado da técnica. Gases propulsores adequados são selecionados do grupo consistindo em hidrocarbonetos, tais como n-propano, n-butano ou isobutano e hidrocarbonetos halogenados, tais como preferentemente derivados clorados e fluorados do metano, etano, propano,
25 butano, ciclopropano ou ciclobutano. Nesse caso, os gases propulsores mencionados acima podem ser utilizados sozinhos ou em misturas dos mesmos. Gases propulsores particularmente preferidos são derivados de alcano halogenados selecionados de TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-tetrafluoretano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano) ou misturas dos
30 mesmos, sendo preferidos os gases propulsores TG134a. TG227 ou misturas dos mesmos.

Além disso, os aerossóis contendo gás propulsor de acordo com

a invenção, podem conter outros componentes, tais como co-solventes, estabilizadores, agentes tensoativos (surfactantes), antioxidantes, lubrificantes, bem como agentes para ajustar o valor do pH. Todos esses componentes são conhecidos no estado da técnica.

5 Os aerossóis de inalação contendo gás propulsor de acordo com a invenção, podem conter até 5 % em peso, de substância ativa 1 e/ou 2. Aerossóis de acordo com a invenção, contêm, por exemplo, 0,002 até 5 % em peso, 0,01 até 3 % em peso, 0,015 até 2 % em peso, 0,1 até 2 % em peso, 0,5 até 2 % em peso, ou 0,5 até 1 % em peso, de substância ativa 1
10 e/ou 2.

Caso as substâncias ativas 1 e/ou 2 se apresentem em forma dispersa, as partículas de substância ativa apresentam preferentemente um tamanho médio de partícula de até 10 μm , preferentemente de 0,1 até 6 μm , de modo particularmente preferido, de 1 até 5 μm .

15 Os aerossóis de inalação contendo gás propulsor de acordo com a invenção, podem ser aplicados por meio de inaladores conhecidos no estado da técnica (MDIs = metered dose inhalers). Em conformidade com isso, um outro aspecto da presente invenção refere-se aos medicamentos na forma de aerossóis contendo gás propulsor tal como descrito acima, em relação com um ou mais inaladores adequados para a administração desses
20 aerossóis. Além disso, a presente invenção refere-se a inaladores, caracterizados pelo fato de conterem os aerossóis contendo gás propulsor de acordo com a invenção, descritos acima. Além disso, a presente invenção refere-se a cartuchos dotados de uma válvula adequada em um inalador adequado
25 que podem ser aplicados e que contêm um dos aerossóis de inalação contendo gás propulsor de acordo com a invenção, mencionados acima. Cartuchos adequados e processos para envasar esses cartuchos com os aerossóis de inalação contendo gás propulsor de acordo com a invenção, são conhecidos do estado da técnica.

30 C) Soluções ou suspensões livres de gás propulsor contendo as combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção:

Soluções de inalação livres de gás propulsor de acordo com a

invenção, contêm, por exemplo, solventes aquosos ou alcoólicos, preferentemente etanólicos, eventualmente etanólicos em mistura com solventes aquosos. No caso das misturas de solventes aquosos/etanólicos, a fração relativa de etanol em relação à água não é limitada, preferencialmente, o

5 limite máximo encontra-se, no entanto, em até 70 % em volume, especialmente em até 60 % em volume. Os % em volume restantes são completados por água. As soluções ou suspensões contendo 1 e 2 separadas ou juntas são ajustadas com ácidos adequados para um valor de pH de 2 até 7, preferentemente de 2 até 5. Ácidos selecionados de ácidos inorgânicos ou orgâ-

10 nicos podem ser utilizados para ajustar esse valor de pH. Exemplos de ácidos inorgânicos particularmente adequados são ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e/ou ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados são: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico,

15 ácido acético, ácido fórmico e/ou ácido propiônico e outros. Ácidos inorgânicos preferidos são ácido clorídrico, ácido sulfúrico. Também podem ser utilizados os ácidos, que formam um sal de adição de ácido já com uma das substâncias ativas. Entre os sais orgânicos preferem-se o ácido ascórbico, ácido fumárico e ácido cítrico. Eventualmente também podem ser utilizadas

20 misturas dos ácidos mencionados, especialmente em casos de ácidos, que além de suas propriedades de acidificação, também possuem outras propriedades, por exemplo, como aromatizantes, antioxidantes ou formadores de complexos, tais como, por exemplo, ácido cítrico ou ácido ascórbico. O ácido clorídrico é utilizado de modo particularmente preferido de acordo com a in-

25 venção, para ajustar o valor do pH.

De acordo com a invenção, na presente formulação é possível desistir da adição de ácido aditínico (EDTA) ou de um dos sais conhecidos do mesmo, edetato de sódio, como estabilizador ou formador de complexo. Outras formas de concretização contêm esse(s) composto(s). Em uma tal

30 forma de concretização preferida, o teor em relação ao edetato de sódio encontra-se abaixo de 100 mg / 100 ml, preferentemente abaixo de 50 mg/100 ml, de modo particularmente preferido, abaixo de 20 mg/100 ml. Em geral,

preferem-se tais soluções de inalação, nas quais o teor de edetato de sódio encontra-se em 0 até 10 mg/100 ml.

Co-solventes e/ou outros coadjuvantes podem ser acrescentados às soluções de inalação livres de gás propulsor de acordo com a invenção. Co-solventes preferidos são aqueles, que contêm grupos hidroxila ou outros grupos polares, por exemplo, álcoois – especialmente álcool isopropílico, glicóis – especialmente propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, éter glicólico, glicerol, álcoois polioxietilênicos e ésteres de ácido polioxietileno-graxo.

10 Por coadjuvantes e aditivos nessa relação, entende-se qualquer substância farmacologicamente tolerável, que não é uma substância ativa, mas junto com a (as) substância (s) ativa (s), pode ser formulada no solvente farmacologicamente adequado, para melhorar as propriedades qualitativas da formulação de substância ativa. Preferentemente, essas substâncias não
15 desenvolvem ou no contexto com a terapia desejada, nenhum efeito farmacológico digno de menção ou pelo menos, nenhum indesejável. Nos coadjuvantes ou aditivos incluem-se, por exemplo, substâncias tensoativas, tais como, por exemplo, lecitina de soja, ácido oléico, ésteres de sorbitano, tais como polissorbatos, polivinilpirrolidona de outros estabilizadores, formadores
20 de complexos, antioxidantes e/ou conservantes, que asseguram ou prolongam a duração de uso da formulação medicamentosa pronta, aromatizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos do estado da técnica. Nos aditivos incluem-se também sais farmacologicamente aceitáveis, tal como, por exemplo, cloreto de sódio como isotônico.

25 Nos coadjuvantes preferidos incluem-se antioxidantes, tais como, por exemplo, ácido ascórbico, desde que já não seja utilizado para ajustar o valor do pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e vitaminas ou pró-vitaminas similares que existem no organismo humano.

Conservantes podem ser aplicados, para proteger a formulação
30 contra contaminação com germes. Como conservantes prestam-se aqueles conhecidos do estado da técnica, especialmente cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcônio ou ácido benzóico ou benzoatos, tal como benzoato de

sódio, na concentração conhecida do estado da técnica. Preferentemente, os conservantes mencionados acima, estão contidos em concentrações de até 50 mg/100 ml, de modo particularmente preferido, entre 5 e 20 mg/100 ml.

- 5 Formulações preferidas, além do solvente água e da combinação de substância ativa **1** e **2**, contêm somente ainda cloreto de benzalcônio e edetato de sódio. Em uma outra forma de concretização preferida, desiste-se de edetato de sódio.

- 10 Inaladores para a aplicação das soluções de inalação livres de gás propulsor de acordo com a invenção, são particularmente aqueles, que podem nebulizar uma pequena quantidade de uma formulação líquida na dosagem terapeuticamente necessária em um aerossol terapêutico-inalatório adequado dentro de poucos segundos. No âmbito da presente invenção, são preferidos aqueles nebulizadores, nos quais já uma quantidade de menos de 15 100 µl, preferentemente menos de 50 µl, de modo particularmente preferido, entre 10 e 30 µl da solução de substância ativa podem ser nebulizados preferentemente com um curso em relação a um aerossol com um tamanho médio de partícula de menos de 20 µm, preferentemente menos de 10 µm, de maneira tal, que a parte inalável do aerossol já corresponde à quantidade 20 terapeuticamente eficaz.

- Um tal dispositivo para a administração livre de gás propulsor de uma quantidade dosada de um medicamento líquido para a aplicação inalatória, é detalhadamente descrito, por exemplo, no pedido de patente internacional WO 91/14468, como também na WO 97/12687 (ali especialmente fi- 25 guras 6a e 6b). Os nebulizadores ali descritos (devices) são conhecidos também pela designação Respimat®.

- Os representantes das substâncias ativas **2** mencionados acima são conhecidos no estado da técnica. Os compostos da fórmula **1**, ao contrário, ainda não são conhecidos no estado da técnica.

- 30 Os exemplos de síntese descritos a seguir servem para ilustrar possíveis acessos sintéticos para os novos compostos da fórmula **1**. Eles devem ser entendidos, todavia, apenas como procedimentos exemplares

para uma ampla explanação da invenção, sem limitá-los ao objetivo exemplarmente descrito a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinações de medicamentos, caracterizadas pelo fato de que contêm como uma substância ativa adicional, em adição à 6-hidróxi-8-[1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetiletilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, um sal de tiotrópio **2**, a razão molar da substância ativa **1** para **2** estando na faixa de 1:1 até 10:1.

2. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que contêm o composto **1** na forma de isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros ou racematos individuais.

3. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de que contêm o composto **1** na forma dos sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis, bem como, opcionalmente, na forma dos solvatos e/ou hidratos.

4. Combinações de medicamentos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizadas pelo fato de que em adição às quantidades terapeuticamente eficazes de **1** e **2**, elas contêm um veículo farmacologicamente aceitável.

5. Combinações de medicamentos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizadas pelo fato de que elas estão na forma de uma formulação adequada para a inalação.

6. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que elas são uma formulação selecionada do grupo dos pós inaláveis, aerossóis de dose medida contendo propelente e soluções ou suspensões inaláveis isentas de propelente.

7. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pelo fato de que a formulação é um pó inalável, o qual contém **1** e **2** na mistura com excipientes adequados fisiologicamente aceitáveis selecionados do grupo consistindo em monossacarídeos, dissacarídeos, oligo e polissacarídeos, poliálcoois, sais, ou misturas desses excipientes com um outro.

8. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindica-

ção 6, caracterizadas pelo fato de que a formulação é um aerossol inalável direcionado por propelente, o qual contém 1 e 2 na forma dissolvida ou dispersa.

5 9. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de que o aerossol inalável contém como o propelente, gases de hidrocarbonetos, tais como n-propano, n-butano ou isobutano, ou hidrocarbonetos halogenados, tais como derivados clorados e/ou fluorados do metano, etano, propano, butano, ciclopropano ou ciclobutano.

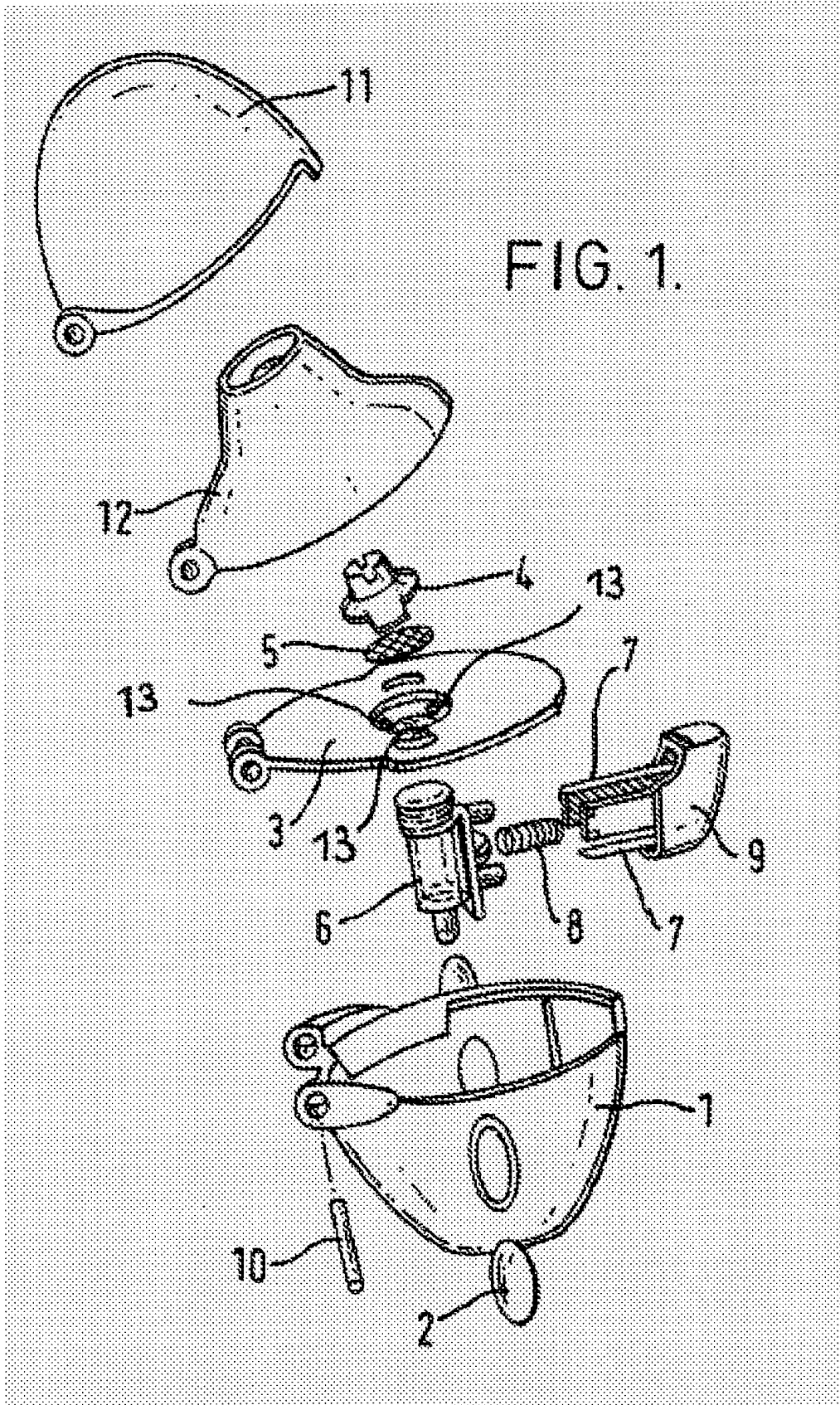
10 10. Combinações de medicamentos de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pelo fato de que a formulação é uma solução ou suspensão inalável isenta de propelente, a qual contém, como solvente, água, etanol, ou uma mistura de água e etanol.

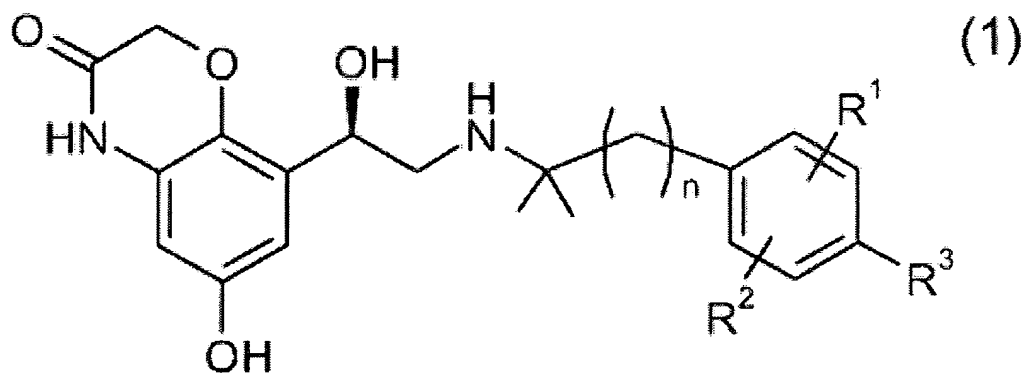
15 11. Uso de uma combinação de medicamento, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas das vias respiratórias, para a inibição de trabalho de parto prematuras na obstetrícia (tocólise), para o restabelecimento do ritmo sinusal no coração em bloqueio atrioventricular, para corrigir distúrbios bradicárdicos do ritmo cardíaco (antiarrítmico), para tratamento do choque circulatório (dilatação vascular e aumento do débito cardíaco), bem como para o
20 tratamento de irritações e inflamações cutâneas.

25 12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças das vias respiratórias selecionadas do grupo consistindo em doenças pulmonares obstrutivas de várias origens, enfisemas pulmonares de várias origens, doenças pulmonares restritivas, doenças pulmonares intersticiais, fibrose cística, bronquidites de várias origens, bronquiectasias, síndrome da angústia respiratória em adulto (ARDS – adult respiratory distress syn-
30 drom) e todas as formas de edema pulmonar.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de

doenças pulmonares obstrutivas selecionadas do grupo consistindo em asma bronquial, asma pediátrico, asma grave, ataque agudo de asma, bronquite crônica e COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica), sendo que o uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de asma bronquial e COPD é particularmente preferido de acordo com a invenção.

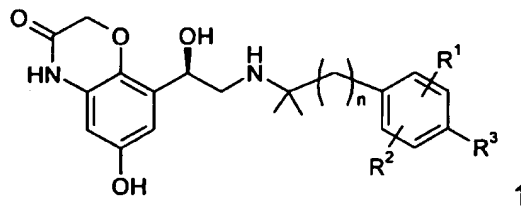




RESUMO

Patente de Invenção: "COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS E SEUS USOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS".

5 A presente invenção se refere a novas combinações de medicamentos, que além de um ou mais, preferentemente de um composto da fórmula geral 1



na qual os radicais R^1 , R^2 e R^3 podem ter os significados mencionados nas reivindicações e na descrição, contêm pelo menos uma outra substância
10 ativa 2, processos para a sua produção, bem como seu uso como medicamento.