

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1998.02.24	(73) Titular(es): NYCOMED GMBH BYK-GULDEN-STRASSE 2 78467 KONSTANZDE
(30) Prioridade(s): 1997.02.28 DE 19708049	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.02.02	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2008.02.20 101/2008	ROLF BEUME DE CHRISTIAN SCHUDT DE DIETER FLOCKERZI DE KLAUS-DIETER BELLER DE FRIEDRICH GRIMMINGER DE
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO SINÉRGICA DE INIBIDORES DA PDE E AGONISTAS DA ADENILATO CICLASE OU AGONISTAS DA GUANIL CICLISE**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMBINAÇÃO SINERGICA DE INIBIDORES DA PDE E AGONISTAS DA ADENILATO CICLASE OU AGONISTAS DA GUANIL CICLISE"

A invenção refere-se à aplicação combinada de inibidores da PDE e agonistas da adenilato ciclase ou agonistas da guanil ciclase para o tratamento de determinados estados de doença como, por exemplo, hipertonia pulmonar.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÃO SINÉRGICA DE INIBIDORES DA PDE E AGONISTAS DA ADENILATO CICLASE OU AGONISTAS DA GUANIL CICLISE"

Domínio de aplicação da invenção

A invenção refere-se à combinação de determinadas substâncias activas conhecidas para fins terapêuticos

Antecedentes técnicos conhecidos

As substâncias aplicadas na combinação de acordo com a invenção são substâncias activas conhecidas da classe dos inibidores da PDE4 bem como da classe dos agonistas da adenilato ciclase. A sua aplicação combinada no contexto de acordo com a invenção para fins terapêuticos não foi ainda descrita no estado da técnica.

Descrição da invenção

O objectivo da invenção é a aplicação combinada de inibidores da PDE4 por um lado, bem como de agonistas da adenilato ciclase por outro lado, no tratamento de obstruções agudas ou crónicas dos brônquios e/ou inflamação crónica dos brônquios.

Inibidores da PDE no contexto da presente invenção são tais compostos, que através da inibição das fosfodiesterases desaceleram a decomposição de AMP cíclico (cAMP), o que pode conduzir a um aumento relativo da concentração intracelular de cAMP.

Como exemplo, mencionam-se tais inibidores da PDE4, como são descritos ou reivindicados nos seguintes pedidos de patente e patentes: documentos DE2315801 e WO9501338.

Como exemplos de inibidores da PDE4 mencionam-se IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzamida.

Agonistas da adenilato ciclase (agonistas de AC) no contexto da presente invenção são tais compostos que aceleram a síntese de cAMP através da enzima adenilato ciclase, o que conduz a um aumento relativo da concentração intracelular de cAMP.

Como agonistas de AC mencionam-se, a par das prostaglandinas específicas, por exemplo, adenosina, factores de crescimento endotelial específico (VEGF) e β -agonistas, acima de tudo β 2-simpaticomiméticos. De entre os β 2-simpaticomiméticos mencionam-se acima de tudo tais substâncias activas selectivas, que apenas têm um pequeno efeito cardíaco e assim são utilizadas também para a terapia da asma bronquial. Como β 2-simpaticomiméticos correspondentes mencionam-se por exemplo: salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol,

mabuterol, clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.

São compreendidos na presente invenção os seguintes aspectos:

Inibidor da PDE4 combinado com um β 2-simpaticomimético para aplicação no tratamento terapêutico de obstruções agudas ou crônicas dos brônquios e/ou doenças inflamatórias crônicas dos brônquios, caracterizado por ser utilizado um inibidor da PDE4 que é seleccionado do grupo constituído por IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzamida, e por o β 2-simpaticomimético ser seleccionado do grupo constituído por salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol, mabuterol, clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.

Utilização de um inibidor da PDE4 combinado com um β 2-simpaticomimético para a preparação de um medicamento para aplicação no tratamento terapêutico de obstruções agudas ou crônicas dos brônquios e/ou doenças inflamatórias crônicas dos brônquios, caracterizado por ser utilizado um inibidor da PDE4 que é seleccionado do grupo constituído por IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzamida, e por o β 2-simpaticomimético ser seleccionado do grupo constituído por salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol,

mabuterol, clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.

Medicamento de combinação para aplicação no tratamento terapêutico de obstruções agudas ou crónicas dos brônquios e/ou doenças inflamatórias crónicas dos brônquios, contendo um inibidor da PDE4 combinado com um β 2-simpaticomimético, caracterizado por ser utilizado um inibidor da PDE4 que é seleccionado do grupo constituído por IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzamida, e por o β 2-simpaticomimético ser seleccionado do grupo constituído por salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol, mabuterol, clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.

Uma aceleração da síntese (através do agonista de AC) pode da mesma maneira que uma inibição da decomposição (através do inibidor da PDE), conduzir a um aumento relativo da concentração intracelular de cAMP.

Os efeitos biológicos decorrentes da combinação não são inevitavelmente aditivos em sistemas celulares modelo ou mesmo sobreaditivos. De forma surpreendente foi observado no pulmão perfundido isolado de coelhos um efeito sinérgico nitidamente sobreaditivo sobre a alta pressão sanguínea pulmonar experimental.

O inesperado aumento sobreaditivo do efeito de um agonista de AC, sobre o elevado nível e duração da pressão sanguínea

pulmonar através da toma simultânea de um inibidor da PDE, mostra uma adequação especial para o tratamento de estados de doença, como por exemplo, hipertonia pulmonar. Além disso pode ser esperado de um tratamento prolongado com uma tal combinação, uma influência positiva nas alterações crónicas do sistema bronquial ("remodelação"). Isto é válido para o conjunto dos estados de doença, que são caracterizados através de uma angiopatia crónica.

Através da combinação de acordo com a invenção de inibidor da PDE e agonista de AC, podem ser utilizados os componentes individuais em concentrações, que por si próprios, são pouco efectivas ou não são efectivas. Desta maneira são evitados efeitos secundários dos componentes individuais que nas concentrações intrinsecamente activas de inibidor da PDE ou agonista de AC ocorreriam por toma individual, através da reduzida concentração na combinação.

Além disso, os efeitos da combinação são também, de forma surpreendente ainda, significativamente mais prolongados que os efeitos dos componentes individuais.

Como estados de doença, que podem ser tratados através da combinação de acordo com a invenção, mencionam-se por exemplo: obstrução crónica das vias respiratórias (no caso de resistência ou hipersensibilidade contra agonistas de AC relaxantes - por exemplo, para relaxação dos brônquios - o seu efeito pode ser intensificado para pequenas concentrações através da toma adicional de inibidores da PDE adequados), obstruções irreversíveis dos brônquios (como consequência de doenças inflamatórias, como por exemplo, asma, várias células são estimuladas a crescer por estimulação à proliferação, o que

conduz a constrição crónica dos vasos e dos brônquios; o crescimento celular é desacelerado pela combinação de acordo com a invenção e as obstruções conhecidas como "irreversíveis" nos brônquios podem ser reduzidas); além disso, podem ser efectivamente prevenidas inflamações (a cinética linfócita transpulmonar e o influxo granulócito).

A "aplicação combinada" no contexto da presente invenção é para ser entendida na medida que os componentes individuais podem ser administrados simultaneamente de forma conhecida e habitual (na forma de um medicamento de combinação), mais ou menos ao mesmo tempo (de unidades empacotadas separadas) ou um depois do outro (directamente um depois do outro ou também com um intervalo de tempo relativamente longo).

Para uma administração mais ou menos ao mesmo tempo dos componentes individuais de unidades empacotadas separadas e na aplicação dos componentes individuais um depois do outro, pode ser seleccionada, se desejado, uma forma de aplicação diferente. Por exemplo, um componente pode ser administrado de forma inalativa, enquanto o outro componente é administrado através de infusão.

O doseamento das substâncias activas é efectuado numa ordem de magnitude habitual para a dosagem dos componentes individuais, em que devido ao facto dos efeitos individuais serem mutuamente positivos e potenciadoras, poder ser diminuída a dose respectiva na administração combinada das substâncias activas comparada com a norma.

Lisboa, 12 de Maio de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Inibidor da PDE4 combinado com um β 2-simpaticomimético para aplicação no tratamento terapêutico de obstruções agudas ou crónicas dos brônquios e/ou doenças inflamatórias crónicas dos brônquios, caracterizado por ser utilizado um inibidor da PDE4 que é seleccionado do grupo consistindo de IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, e por o β 2-simpaticomimético ser seleccionado do grupo consistindo em salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol, mabuterol, clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.
2. Utilização de um inibidor da PDE4 combinado com um β 2-simpaticomimético para a preparação de um medicamento para aplicação no tratamento terapêutico de obstruções agudas ou crónicas dos brônquios e/ou doenças inflamatórias crónicas dos brônquios, caracterizado por ser utilizado um inibidor da PDE4 que é seleccionado do grupo consistindo de IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida, e por o β 2-simpaticomimético ser seleccionado do grupo consistindo em salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol, mabuterol,

clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.

3. Medicamento de combinação para aplicação no tratamento terapêutico de obstruções agudas ou crónicas dos brônquios e/ou doenças inflamatórias crónicas dos brônquios, contendo um inibidor da PDE4 combinado com um β 2-simpaticomimético, caracterizado por ser utilizado um inibidor da PDE4 que é seleccionado do grupo consistindo de IBUDILAST e N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzamida, e por o β 2-simpaticomimético ser seleccionado do grupo consistindo em salbutamol, tulobuterol, terbutalina, carbuterol, pirbuterol, isoxsuprina, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bametano, hexoprenalina, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol, mabuterol, clorprenalina, isoetarina, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol e zinterol.

Lisboa, 12 de Maio de 2008