



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 755**

51 Int. Cl.:
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04723608 .8**
86 Fecha de presentación : **26.03.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1610787**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Combinación sinérgica que comprende Roflumilast y un agente anticolinérgico seleccionado de sales de tiotropio para el tratamiento de enfermedades respiratorias.**

30 Prioridad: **28.03.2003 EP 03007104**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Bundschuh, Daniela;**
Wollin, Stefan-Lutz y
Weimar, Christian

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 300 755 T3

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

Combinación sinérgica que comprende Roflumilast y un agente anticolinérgico seleccionado de sales de tiotropio para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

5

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a la combinación de ciertos compuestos activos conocidos para propósitos terapéuticos. Las sustancias utilizadas en la combinación de acuerdo con la invención son un compuesto activo conocido de la clase de los inhibidores de PDE y compuestos activos de la clase de los agentes anticolinérgicos.

10

Técnica anterior

Las Solicitudes de Patente Internacional WO 02/069945 y WO 03/011274 describen en general la combinación de un compuesto de la clase de los inhibidores de PDE4 con un compuesto de la clase de los agentes anticolinérgicos para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio. La Solicitud de Patente Internacional WO 02/096463 describe una combinación inhalada de un inhibidor selectivo de PDE4 y un agente anticolinérgico, con la salvedad de que el agente anticolinérgico no es una sal de tiotropio. La Solicitud de Patente Internacional WO 02/096423 describe una combinación de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas y otras enfermedades inflamatorias que comprende (I) un inhibidor de PDE4 que es terapéuticamente eficaz en el tratamiento de dichas enfermedades cuando se administra por inhalación; junto con (II) un agente anticolinérgico que comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por tiotropio y derivados del mismo que es terapéuticamente eficaz en el tratamiento de dichas enfermedades cuando se administra por inhalación. En la memoria descriptiva de la Patente U.S. No. US2002/0052312, se describe un método para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende administrar por vía oral a un paciente que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de los receptores muscarínicos en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por: agonistas β_2 , antitusígenos, corticosteroides, anticongestivos, antagonistas H1 de la histamina, antagonistas de dopamina, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de la fosfodiesterasa IV, antagonistas de VLA-4, y teofilina.

15

20

25

30

Sumario de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas y al uso de las mismas para prevención o reducción de la aparición de síntomas de enfermedades respiratorias, o tratamiento o reducción de la gravedad de las enfermedades respiratorias. En particular, aquélla se refiere a composiciones y el uso de las mismas para tratamiento de enfermedades respiratorias mediadas por la fosfodiesterasa 4 (PDE4) por administración de un inhibidor de PDE4 junto con otro agente farmacéuticamente activo, que afecta a la función pulmonar. En este contexto, el objeto de la presente invención es poner a disposición un cierto agente terapéutico del tracto respiratorio, que cumple las condiciones siguientes:

40

- Acción antiinflamatoria intensa
- Broncorrelajación y -dilatación claras
- Buena biodisponibilidad
- Efectos secundarios reducidos
- Idoneidad satisfactoria para terapia de larga duración
- Influencia favorable sobre la hiperreactividad bronquial.

45

50

Se ha encontrado ahora que el uso combinado del inhibidor de PDE4 Roflumilast y un agente anticolinérgico seleccionado de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado satisface excelentemente las condiciones arriba mencionadas, en particular teniendo en cuenta el hecho de que la combinación de los compuestos actúa sinérgicamente, es decir exhibe un efecto superior al aditivo.

55

La invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para administración por inhalación que comprende una cantidad eficaz de Roflumilast, una cantidad eficaz de un agente anticolinérgico seleccionado de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

60

La invención se refiere adicionalmente al uso de una combinación de Roflumilast y un agente anticolinérgico seleccionado de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado para la preparación de una composición farmacéutica para prevención o reducción de la aparición de síntomas de una enfermedad respiratoria, o tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad respiratoria.

65

Descripción detallada de la invención

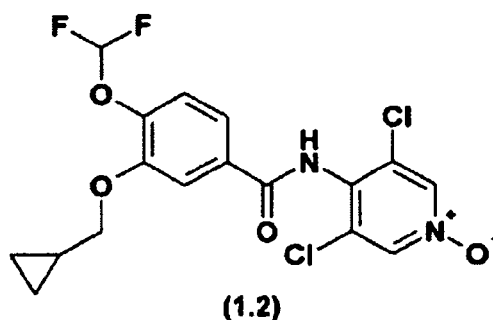
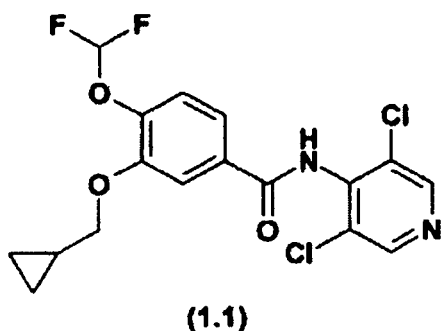
La terapia de combinación que constituye el objeto de esta invención comprende administrar Roflumilast con un agente anticolinérgico seleccionado de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado para prevenir la aparición de un episodio de enfermedad respiratoria o tratar una condición existente. Los dos compuestos se administran por vía intranasal (v.g. en forma de un spray nasal) o por inhalación juntos en una forma de dosificación simple; o se administran por vía intranasal (v.g. en forma de spray nasal) o por inhalación en dos formas de dosificación diferentes. Ambos compuestos pueden administrarse al mismo tiempo; o bien se pueden administrar próximos o alejados en el tiempo, como sucede en el caso en que un compuesto activo se administra por la mañana y el segundo compuesto activo se administra por la tarde.

La combinación puede utilizarse profilácticamente o después que ha tenido lugar la aparición de los síntomas. En algunos casos, la combinación puede utilizarse para prevenir la progresión de una enfermedad respiratoria o para detener el deterioro de una función tal como la función pulmonar.

La invención se refiere por tanto al uso combinado de Roflumilast y un agente anticolinérgico seleccionado de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado en la prevención de los síntomas de, o el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

En el contexto de la invención, debe entenderse que el término "Roflumilast" incluye las sales farmacéuticamente aceptables y el N-óxido de ROFLUMILAST, que puede utilizarse análogamente de acuerdo con la invención.

ROFLUMILAST es el nombre internacional no patentado (INN) para 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida [estructura de fórmula (1.1)]. La preparación de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables y su N-óxido [3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxi-pirid-4-il)-benzamida; estructura de fórmula (1.2)] así como el uso de estos compuestos como inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 4 se describe en WO 95/01338.

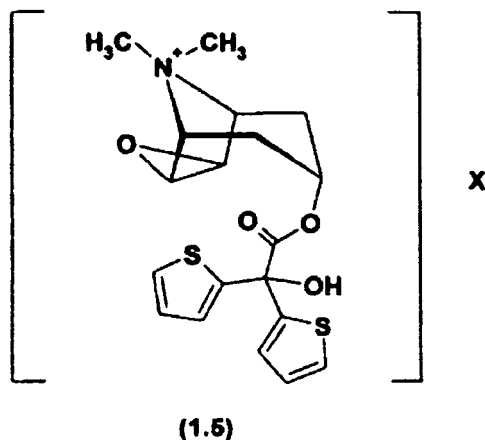


Sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida (ROFLUMILAST) son particularmente sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxí-2-naftoico, empleándose los ácidos en la preparación de las sales - dependiendo de si se trata de un ácido mono- o polibásico y dependiendo de la sal que se desee - en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de ésta.

Los agentes anticolinérgicos adecuados para uso en la invención son sales de tiotropio.

ES 2 300 755 T3

Una sal de tiotropio (véase EP 418716) tiene la estructura de la fórmula (1.5):



en donde X^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere la sal bromuro.

Combinaciones preferidas para uso en la invención incluyen:

- Roflumilast y una sal de tiotropio, particularmente bromuro de tiotropio o bromuro de tiotropio monohidratado.

Se entiende que los compuestos activos y sus sales farmacéuticamente aceptables mencionadas pueden estar presentes también, por ejemplo, en la forma de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en particular en la forma de sus hidratos. Particularmente importante en este sentido es el bromuro de tiotropio en forma de su monohidrato cristalino como se expone y se describe en detalle en WO 02/30928. La preparación de bromuro de tiotropio anhidro cristalino se describe en WO 03/000265. Un proceso alternativo para la preparación de bromuro de tiotropio se describe en WO 02/051840.

Enfermedades respiratorias que pueden mencionarse son en particular trastornos bronquiales inducidos por alérgenos y por inflamación (bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis espasmódica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial, COPD), que pueden tratarse por la combinación de acuerdo con la invención también en el contexto de terapia de larga duración (si se desea con ajuste apropiado de la dosis de los componentes individuales a las necesidades del momento, por ejemplo necesidades sujetas a variaciones estacionales). La combinación es particularmente útil en el tratamiento de la COPD.

“Uso combinado” o “combinación”, dentro del contexto de la presente invención, debe entenderse que significa que los componentes individuales pueden administrarse simultáneamente (en la forma de un medicamento de combinación - combinación fija), o en sucesión (desde unidades de envase separadas - combinación libre), próximos en el tiempo o alejados en el tiempo, en cualquier orden. Como ejemplo, un compuesto activo podría tomarse por la mañana y otro posteriormente a lo largo del día. O bien, en otro escenario, un compuesto activo podría tomarse dos veces al día y el otro una sola vez al día, sea al mismo tiempo que se toma una de las dos dosis diarias, o separadamente. Se prefiere la administración una sola vez al día de la combinación fija. En caso de administración sucesiva de los dos compuestos activos, se prefiere que el agente anticolinérgico se administre en primer lugar y el Roflumilast posteriormente.

Particularmente, “uso combinado” o “combinación”, dentro del contexto de la presente invención, debe entenderse que significa que los dos compuestos activos actúan juntos de manera sinérgica.

“Uso”, de acuerdo con la invención, debe entenderse que significa la administración de los compuestos activos por inhalación (por boca o por nariz) o administración intranasal. Como formas de administración adecuadas para inhalación pueden mencionarse polvos de inhalación, aerosoles que contienen propelente y soluciones y/o suspensiones de inhalación exentas de propelente. Como forma de administración intranasal adecuada puede mencionarse, por ejemplo, un spray nasal de líquidos para administración nasal (v.g. gotas nasales).

Así pues, la invención contempla, por ejemplo, o bien co-administrar ambos compuestos activos en una sola forma de suministro tal como un inhalador, que se realiza poniendo ambos compuestos activos en el mismo inhalador, o alternativamente, poniendo ambos compuestos activos en dos inhaladores diferentes. O bien, como una alternativa adicional, administrar un solo compuesto activo por vía intranasal, por ejemplo en forma de un spray nasal y el otro compuesto activo por inhalación.

ES 2 300 755 T3

Los inhibidores selectivos de PDE4 y los agentes anticolinérgicos de la presente invención pueden suministrarse convenientemente en la forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de spray de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador (preferiblemente un atomizador que utilice electrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, v.g. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-propano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, un hidrocarburo perfluorado adicional tal como Perflubón [marca comercial] u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una dosis medida. El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, o el nebulizador pueden contener una solución o suspensión del inhibidor selectivo de PDE4 y/o el agente anticolinérgico, v.g. utilizando una mezcla de etanol (opcionalmente etanol acuoso) o un agente adecuado para dispersión, solubilización o extensión de la liberación y el propelente como el disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, v.g. trioleato de sorbitán. Cápsulas, envases burbuja, y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o HMPC) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de modo que contengan una mezcla en polvo del inhibidor selectivo de PDE4 y/o el agente anticolinérgico de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio.

Antes del uso en una formulación de polvo seco para inhalación, los inhibidores selectivos de PDE4 y los agentes anticolinérgicos de la invención se micronizarán a un tamaño adecuado para suministro por inhalación (considerado típicamente como inferior a 5 micrómetros). La micronización podría realizarse por varios métodos, por ejemplo molienda espiral en chorro, molienda en chorro de lecho fluido o uso de cristalización en fluidos supercríticos.

Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener desde 1 μg a 10 mg de un agente anticolinérgico de la invención, y el volumen de accionamiento puede variar desde 1 a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un agente anticolinérgico de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco se disponen preferiblemente de tal manera que cada dosis medida o "bocanada" contenga de 1 a 4000 μg de un agente anticolinérgico de la invención para suministro al paciente. La dosis total diaria con un aerosol estará comprendida en el intervalo de 1 μg a 20 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, alternativamente, en dosis divididas a lo largo del día.

Formulaciones típicas para administración intranasal incluyen las arriba mencionadas para inhalación, e incluyen adicionalmente formulaciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, que pueden administrarse por una bomba nasal.

Con respecto al bromuro de tiotropio o bromuro de tiotropio monohidratado, se describen preparaciones adecuadas en polvo que contienen tiotropio para administración por inhalación en las Solicitudes Internacionales WO 02/30389 y WO 03/084509. En la Solicitud Internacional WO 02/098874 se describen cápsulas de inhalación (Inhalettes) que contienen el agente activo tiotropio en la forma de una preparación de polvo. Formulaciones de inhalación exentas de propelente de bromuro de tiotropio o bromuro de tiotropio monohidratado se describen en las Solicitudes Internacionales WO 02/36104 y WO 02/36591. Formulaciones de aerosol, exentas de gas propelente, que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio disuelta en agua se describen en la Solicitud Internacional WO 03/084519. Métodos para la producción de bromuro de tiotropio cristalino micronizado se describen en WO 03/078429.

Para los usos profilácticos y terapéuticos arriba mencionados, las dosis administradas variarán, por supuesto, con el compuesto activo empleado primero y segundo, el tratamiento deseado y el trastorno de que se trate.

Los compuestos activos se dosifican en un orden de magnitud habitual para la dosis individual, siendo posible más probablemente, teniendo en cuenta las acciones individuales, que se influyen y se refuerzan mutuamente de modo positivo, reducir las dosis respectivas de la administración combinada de los compuestos activos en comparación con los valores normales.

Para inhalación, el bromuro de ipratropio se administra en una dosis de preferiblemente 1 a 3 mg por día en una sola vez, dos veces, tres o cuatro veces de administración diaria; el bromuro de oxitropio se administra en una dosis de preferiblemente 0,2 a 0,6 mg por día una sola vez, dos o tres veces de administración diaria; el bromuro de tiotropio monohidratado se administra en una dosis de 10 a 25 μg , preferiblemente 22,5 μg al día, dosis que se administra una sola vez al día.

Para inhalación, la 3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida (ROFLUMILAST) se administra en una dosis de 100 μg a 1000 μg , preferiblemente 250 μg a 500 μg por día, administrándose preferiblemente una sola vez al día.

Para administración intranasal, la 3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida (ROFLUMILAST) se administra en una dosis de 100 μg a 1000 μg , preferiblemente 250 μg a 500 μg por día, administrándose con preferencia una sola vez al día.

Ejemplos de preparación

Sigue una descripción de varios ejemplos que muestran la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen una combinación de compuestos activos de acuerdo con la presente invención. Estos ejemplos tienen por objeto ilustrar adicionalmente las combinaciones de compuestos activos de la presente invención, composiciones farmacéuticas que los contienen y procesos de acuerdo con los cuales dichas composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas fácilmente por una persona experta en la técnica. La persona experta en la técnica será conocedora de muchos otros procesos adecuados y vehículos farmacéuticamente aceptables que están disponibles también, así como variaciones aceptables en los procedimientos e ingredientes descritos a continuación.

Ejemplo 1

Inhalador de Polvo Seco (sistema monodosis basado en cápsula para inhalación)

2,50 g de ROFLUMILAST micronizado, 0,225 g de bromuro de tiotropio monohidratado micronizado y 47,3 g de lactosa monohidratada se mezclan en un mezclador Turbula en dos pasos. La mezcla se criba (tamiz de 0,71 mm) para romper cualesquiera aglomerados y, subsiguientemente, se transfiere al recipiente de un mezclador planetario. Después de añadir 200,0 g adicionales de lactosa monohidratada y mezclar, se envasan 25 mg de la mezcla en cápsulas de gelatina dura de tamaño #3 utilizando una máquina llenadora de cápsulas. Las cápsulas pueden administrarse con un inhalador disponible comercialmente, v.g., el Cyclohaler®. Una cápsula contiene 250 µg de ROFLUMILAST y 22,5 µg de bromuro de tiotropio monohidratado.

Ejemplo 2

Inhalador de Polvo Seco (sistema multidosis)

1,50 g de bromuro de tiotropio monohidratado micronizado y 14,5 g de lactosa monohidratada desaglomerada se criban (tamiz de 0,5 mm) y se mezclan en un mezclador Turbula hasta homogeneidad. La mezcla obtenida se criba (tamiz de 0,5 mm) y se introduce en un recipiente de acero inoxidable junto con 6,67 g de ROFLUMILAST cribado (tamiz de 0,5 mm) y 227,4 g de lactosa monohidratada desaglomerada y se mezclan en un mezclador Turbula durante un tiempo predeterminado. Se añaden a la mezcla 250,0 g adicionales de lactosa monohidratada desaglomerada. Los polvos se mezclan en un mezclador Turbula hasta homogeneidad. Se envasan luego 1,2 g de la mezcla en el depósito de un inhalador de polvo multidosis. Después de completar el ensamblaje, el inhalador de polvo se envuelve en una lámina delgada de aluminio protectora de la humedad.

Un inhalador de polvo seco de este tipo puede contener 120 dosis individuales de polvo de 7,5 mg, cada una de las cuales contiene 100 µg de ROFLUMILAST y 22,5 µg de bromuro de tiotropio monohidratado.

Farmacología

Inhibición de la Broncoconstricción Inducida por Metacolina en los Cobayos por ROFLUMILAST en Combinación con Bromuro de Tiotropio.

Objetivo

Evaluar el efecto inhibitorio de bromuro de tiotropio, ROFLUMILAST, y la combinación de ambos compuestos sobre la broncoconstricción inducida por metacolina en cobayos anestesiados, ventilados mecánicamente.

Animales

Cobayos macho Dunkin Hartley; peso corporal 350-450 g cuando se realizaban los experimentos.

Procedimiento experimental

75 min antes del broncoespasmo inducido por metacolina (a -75 min) se anestesiaron los animales con uretano i.p. (1,2 g/kg). 55 minutos antes de las inyecciones i.v. se canularon la vena yugular derecha y, para ventilación, la tráquea. En el minuto -45 se administró NaCl al 0,9% o bromuro de tiotropio, i.v. (1 µg/kg). En el minuto -30 se administró por vía intratraqueal lactosa (10 mg/kg) o ROFLUMILAST (4 mg/kg) mezclado con lactosa, por medio de un aerolizador de polvo seco. En el minuto -10 se administró bromuro de pancuronio (1,5 mg/kg) por vía i.v. para anular la respiración espontánea. Los animales se ventilaron mecánicamente con 60 respiraciones/min y un volumen de ventilación pulmonar de 7 ml/kg. La adaptabilidad dinámica pulmonar (COM) y la conductancia de las vías aéreas (CON) se calcularon con la ayuda de un sistema de ordenador a partir de señales de caudal de aire y presión de ventilación. En el tiempo t = 0 min, se administró metacolina por vía i.v. (60 µg/kg) para inducir la broncoconstricción.

Análisis de los datos de fisiología del pulmón

Se determinaron COM y CON hasta 120 s después del broncoespasmo inducido por metacolina. Se determinaron los valores AUCs durante 0 a 120 s. La inhibición se calculó basándose en los datos AUC. Los datos se muestran como

ES 2 300 755 T3

valor medio \pm error estándar del valor medio (= SEM). Los resultados se consideraron significativos si $p < 0,05$ frente a placebo (ANOVA y ensayo de comparación múltiple de Dunnett).

Resultados

5

La inyección de metacolina inducía una broncoconstricción inmediata caracterizada por una disminución de COM y CON; máxima al cabo de 20 s (Fig. 1 y Fig. 2).

10

El pretratamiento con ROFLUMILAST no tenía efecto significativo alguno sobre el broncoespasmo inducido por metacolina (Fig. 1-4, COM -1,6%, CON -5,6%).

El pretratamiento con bromuro de tiotropio no tenía efecto significativo alguno sobre el broncoespasmo inducido por metacolina (Fig. 1-4, COM 12%, CON 5,9%).

15

La combinación de ambos tratamiento condujo a una inhibición sinérgica importante inesperada ($p < 0,01$) de disminución de COM inducida por metacolina (Fig. 1 y 3, COM 41%) y disminución de CON (Fig. 2 y 4, CON 25%, $p < 0,05$).

Conclusión

20

Si bien ROFLUMILAST y bromuro de tiotropio solos no tenían influencia alguna sobre el broncoespasmo inducido por metacolina en los cobayos anestesiados y ventilados mecánicamente, la combinación de ambos compuestos activos exhibía una inhibición sinérgica inesperada.

25

Descripción de las figuras

Figura 1: Disminución de la adaptabilidad inducida por metacolina en los cobayos

Figura 2: Disminución de la conductancia inducida por metacolina en los cobayos

30

Figura 3: Adaptabilidad AUC 0-120 s

Figura 4: Conductancia AUC 0-120 s.

35

40

45

50

55

60

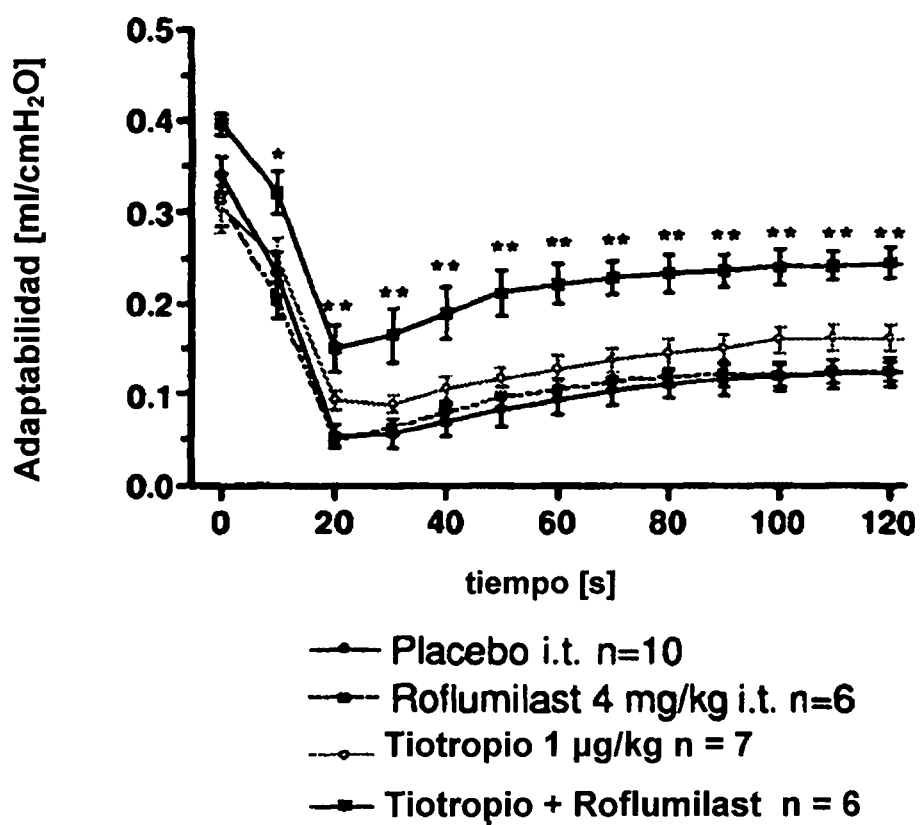
65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica adecuada para administración por inhalación, que comprende 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxi-pirid-4-il)benzamida y un agente anticolinérgico seleccionado del grupo de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables en una combinación fija o libre.
- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida y un agente anticolinérgico seleccionado del grupo de bromuro de tiotropio o bromuro de tiotropio monohidratado junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables en una combinación fija o libre.
- 15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxipirid-4-il)benzamida y un agente anticolinérgico seleccionado del grupo de bromuro de tiotropio o bromuro de tiotropio monohidratado junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables en una combinación fija o libre.
- 20 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio monohidratado.
- 25 6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es una combinación fija.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es una combinación libre.
- 30 8. Uso de una combinación de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxipirid-4-il)benzamida y un agente anticolinérgico seleccionado del grupo de bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidratado para la preparación de una composición farmacéutica para prevención o reducción de la aparición de síntomas de una enfermedad respiratoria, o tratamiento o reducción de la severidad de una enfermedad respiratoria.
- 35 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual el primer miembro de la combinación es 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)benzamida.
- 40 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual el primer miembro de la combinación es 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxi-pirid-4-il)benzamida.
11. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el cual el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio.
- 45 12. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el cual el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio monohidratado.
13. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el cual la enfermedad respiratoria es bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis espasmódica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial o COPD.
- 50 14. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el cual la enfermedad respiratoria es COPD.
- 55
- 60
- 65

Figura 1

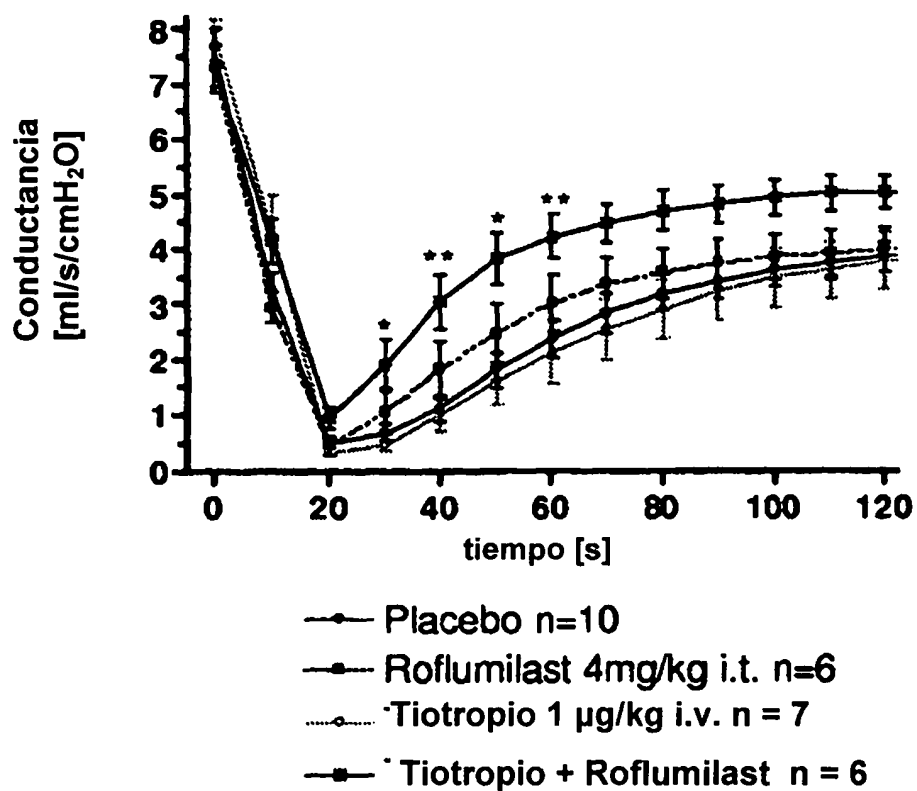
Disminución de la Adaptabilidad inducida por Metacolina en los Cobayos



Los datos se presentan como valor medio \pm SEM. *p < 0,05, **p < 0,01 frente a placebo

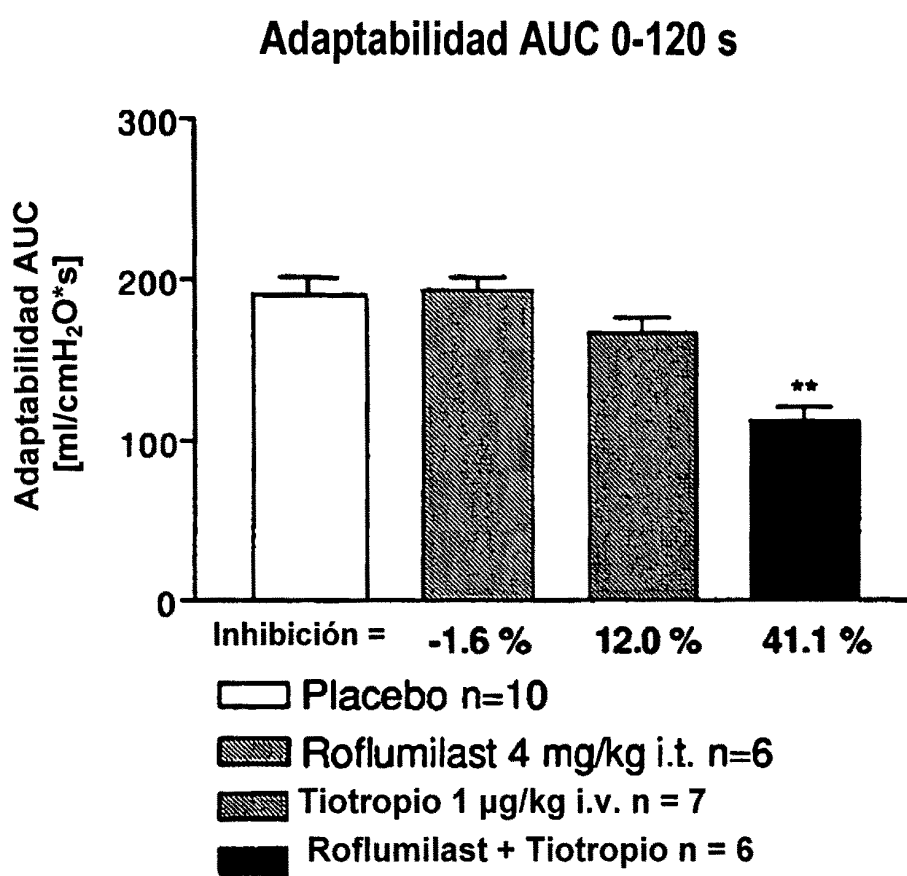
Figura 2

Disminución de la Conductancia inducida por Metacolina en los Cobayos



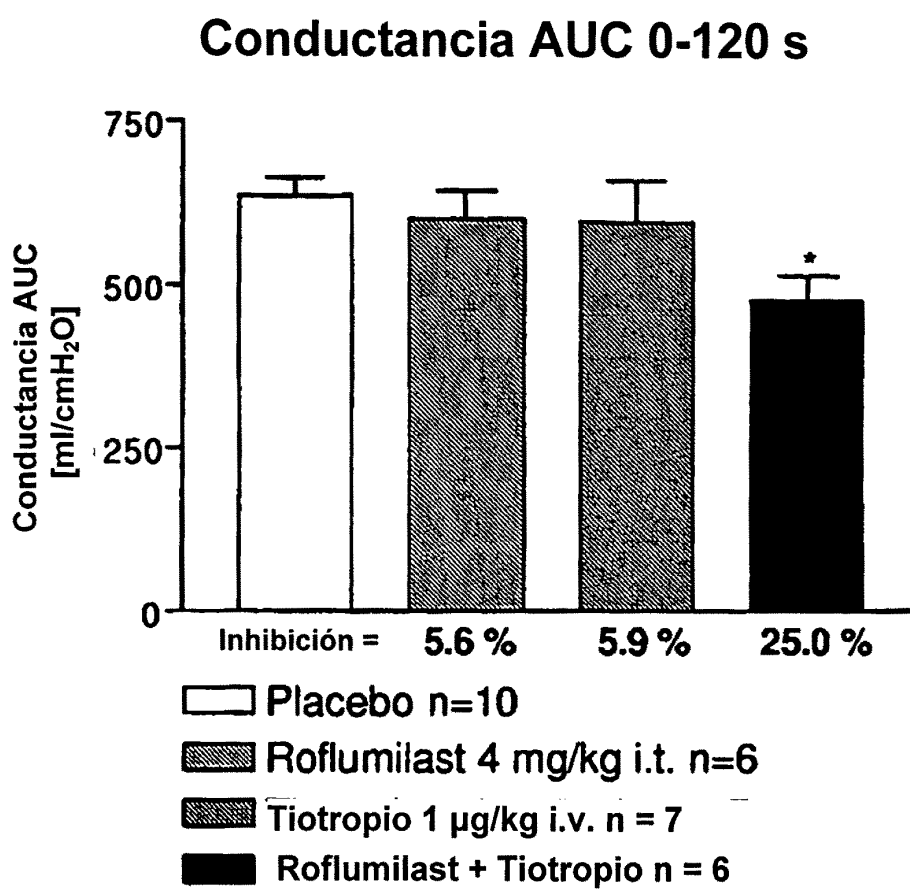
Los datos se presentan como valor medio ± SEM. *p < 0,05, **p < 0,01 frente a placebo

Figura 3



Los datos se presentan como valor medio \pm SEM. **p < 0,01 frente a placebo

Figura 4



Los datos se presentan como valor medio ± SEM. *p < 0,05 frente a placebo.