



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

(21) PI0614394-6 A2



(22) Data de Depósito: 02/08/2006  
(43) Data da Publicação: 29/03/2011  
(RPI 2099)

(51) Int.CI.:  
A61K 31/5386  
A61P 11/06

(54) Título: USO DE SAIS DE TIOTRÓPIO

(30) Prioridade Unionista: 06/08/2005 EP 05 107266.8

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

(72) Inventor(es): MICHAEL ENGEL, STEFAN HEINRICH

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064958 de 02/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017438de 15/02/2007

(57) Resumo: USO DE SAIS DE TIOTRÓPIO. A presente invenção refere-se ao uso de sais de tiotrópio para a produção de um medicamento, para o tratamento de pacientes sofrendo de asma persistente grave.

## Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE SAIS DE TIOTRÓPIO".

A presente invenção refere-se ao uso de sais de tiotrópio para a produção de um medicamento, para o tratamento de pacientes sofrendo de asma persistente grave.

### Antecedentes da Invenção

A asma é uma das doenças crônicas universais mais comuns. É um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas. A asma provoca episódios recorrentes de respiração ofegante, aperto do peito, falta de fôlego e tosse.

Os ataques (ou exacerbações) de asma são episódicos, mas a inflamação das vias aéreas está cronicamente presente. A asma é conhecida por ocorrer em diferentes gravidades. A gravidade da asma pode ser intermitente, ou pode ser persistentemente branda, moderada ou severa. A gravidade varia entre os indivíduos, não se refere necessariamente à frequência ou persistência dos sintomas, e pode variar em um indivíduo com o tempo. As decisões do tratamento são feitas com base na gravidade e vice-versa, o nível de classificação de gravidade sendo baseado na terapia de medicação.

De acordo com as orientações aceitas mundialmente da GINA (iniciativa global para asma), a gravidade da asma pode ser classificada nos denominados estágios GINA 1 a 4. A gravidade da asma determina o tratamento a ser requerido (consultar para isso "GINA - Pocket guide for asthma management and prevention", versão atualizada de 2004). Para muitos pacientes, a medicação deve ser tomada a cada dia para controlar os sintomas, para aperfeiçoar a função do pulmão e impedir ataques. As medicações são opcionalmente também requeridas para aliviar sintomas agudos, tais como respiração ofegante, aperto do peito, falta de fôlego e tosse.

O estágio GINA 1 é também chamado asma intermitente. Os sintomas ocorrem usualmente menos de uma vez por semana. A asma de estágio GINA 1 não requer, usualmente, medicação diária. Na asma persistente branda (estágio GINA 2), a medicação recomendada é o tratamento com corticosteroides inalados de baixa dose. Para asma persistente moderada (estágio GINA 3), a administração de corticosteroides inalados de dose

baixa a média, em combinação com beta-2-agonistas inalados de ação persistente, é recomendada.

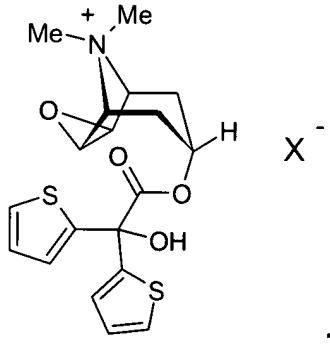
Finalmente, a asma persistente grave (estágio GINA 4) é usualmente tratada com corticosteroides inalados de alta dose, em combinação 5 com beta-2-agonistas inalados de ação persistente, mais um dos seguintes, se necessário: teofilina de liberação constante, modificador de leucotrieno, beta-2-agonista oral de ação persistente, e corticosteroides orais.

É objetivo da invenção buscar proporcionar um tratamento alternativo de pacientes sofrendo de asma persistente grave. É outro objetivo da 10 invenção proporcionar composições farmacêuticas adequadas para o tratamento desses pacientes.

#### Descrição da Invenção

A presente invenção se refere ao uso de sais de tiotrópio **1** para a produção de um medicamento, para o tratamento de pacientes sofrendo 15 de asma persistente grave.

O composto brometo de tiotrópio é conhecido do pedido de patente europeia EP 418 716 A1 e tem a estrutura química:



**1**

em que  $X^-$  denota brometo. Dentro do âmbito da presente invenção, o termo tiotrópio deve ser considerado como sendo referência para o cátion livre **1'**.

Por sais de tiotrópio **1**, que podem ser usados dentro do âmbito da presente invenção, são considerados os compostos que contêm, além do tiotrópio **1'**, como um contraíon, um ânion  $X^-$ , com uma carga negativa unitária, de preferência, um ânion que é selecionado de entre cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, 20 fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato, sendo que os contraíons preferidos são cloreto, brometo, iodeto, sulfato, meta-

nossulfonato ou p-toluenossulfonato. De todos os sais, cloreto, brometo, iodeto, sulfato e metanossulfonato são particularmente preferidos. Brometo de tiotrópio é de importância significativa de acordo com a invenção, de preferência, na forma do mono-hidrato de brometo de tiotrópio cristalino, que é descrito no pedido de patente internacional WO 02/30928. Em outra concretização preferida, brometo de tiotrópio anidro, como descrito no pedido de patente internacional WO 03/000265 ou no pedido de patente internacional WO 05/042527, é usado dentro do âmbito da invenção. Dessa duas formas anidras, aquela descrita no pedido de patente internacional WO 05/042527 é de interesse particular.

Dentro do âmbito da invenção, o termo asma persistente grave deve ser entendido como a asma com o estágio GINA de gravidade 4. A asma no estágio GINA de gravidade 4 é caracterizada por sintomas, contínuos, exacerbações frequentes, sintomas frequentes durante a noite, atividade física limitada do paciente, a despeito da medicação de controle disponível (por exemplo, corticosteroides inalados e beta-2-agonistas de ação persistente inalados) ou com valores PEV e FEV<sub>1</sub> ≤ 60%, com uma variabilidade PEF de > 30%. De acordo com as orientações da GINA, a presença de apenas um desses aspectos de gravidade é suficiente para colocar um paciente nessa categoria.

Os valores PEF (fluxo expiratório de pico) podem ser medidos com medidores de fluxo de pico conhecidos na técnica. Os espirômetros conhecidos na técnica são usados para medir o denominado volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV<sub>1</sub>). Os métodos para determinação de PEF e FEV<sub>1</sub> são bem-estabelecidos na técnica.

A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes sofrendo de asma no estágio GINA de gravidade 4. A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes sofrendo de sintomas contínuos. A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes sofrendo de exacerbações frequentes. A invenção

também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes sofrendo de sintomas noturnos frequentes. A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes sofrendo de atividade física limitada. A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes com valores PEF ≤ 60%. A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes com valores FEV<sub>1</sub> ≤ 60%. A invenção também se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de pacientes com uma variabilidade PEF de > 30%.

Além do mais, a presente invenção se refere a um método para o tratamento de pacientes sofrendo de asma persistente grave, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1. A invenção também se refere a um método para o tratamento de pacientes sofrendo de asma no estágio GINA de gravidade 4, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1. A invenção também se refere a um método para o tratamento de pacientes sofrendo de asma com sintomas contínuos, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1.

A invenção também se refere a um método para o tratamento de pacientes sofrendo de asma com exacerbações frequentes, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1. A invenção também se refere a um método para o tratamento de pacientes sofrendo de asma com sintomas noturnos frequentes, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1. A invenção também se refere a um método para o tratamento de asma em pacientes com atividade física limitada, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1. A invenção também se refere a um método para o tratamento de asma em pacientes com valores PEF ≤ 60%, compreendendo a administra-

ção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1. A

invenção também se refere a um método para o tratamento de asma em pa-  
cientes com valores FEV<sub>1</sub> ≤ 60%, compreendendo a administração de uma  
quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1.

5 A invenção também se refere a um método para o tratamento de asma em pacientes  
com uma variabilidade PEF de > 30%, compreendendo a administração de  
uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de tiotrópio 1.

O termo "quantidade terapeuticamente ativa" indica aquela  
quantidade de um medicamento ou agente farmacêutico, que vai extrair a  
10 resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano,  
que estão sendo considerado por um pesquisador ou médico.

Para asma grave e persistente, o tratamento médico com corti-  
costeroides é recomendado. No entanto, os pacientes sofrendo de asma  
persistente grave apresentam de fato frequentemente sintomas persistente,  
15 a despeito de um tratamento com corticosteroides inalados.

Em outra concretização, a invenção se refere, portanto, ao uso  
de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamen-  
to de asma persistente grave em pacientes mostrando sintomas persisten-  
tes, a despeito de tratamento com corticosteroides inalados.

20 Para tratamento médico de asma persistente grave com beta-2-  
agonistas, em particular com beta-2-agonistas de ação persistente inalados,  
é também recomendado. No entanto, os pacientes sofrendo de asma persis-  
tente grave apresentam de fato frequentemente sintomas persistente, a des-  
peito de tratamento com beta-2-agonistas inalados. Em outra concretização,

25 a invenção se refere, portanto, ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção  
de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave em paci-  
entes mostrando sintomas persistentes, a despeito de tratamento com beta-  
2-agonistas inalados.

Para asma persistente grave com corticosteroides, o tratamento  
30 médico com corticosteroides, em combinação com beta-2-agonistas de ação  
persistente inalados, é recomendado como terapia de controle primária. No  
entanto, os pacientes sofrendo de asma persistente grave apresentam de

fato frequentemente sintomas persistente, a despeito de tratamento com corticosteroides inalados, em combinação com beta-2-agonistas de ação persistente.

Em outra concretização, a invenção se refere, portanto, ao uso  
5 de sais de tiotrópico 1 para a produção de um medicamento para o tratamen-  
to de asma persistente grave em pacientes mostrando sintomas persisten-  
tes, a despeito do tratamento combinado de corticosteroides e beta-2-  
agonistas de ação persistente inalados.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refe-  
10 re ao uso de sais de tiotrópico 1 para a produção de um medicamento para o  
tratamento de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que não es-  
tão adequadamente controlados pelo tratamento de controle de manutenção  
com corticosteroides e beta-2-agonistas de ação persistente inalados.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refe-  
15 re ao uso de sais de tiotrópico 1 para a produção de um medicamento para o  
tratamento de asma no estágio GINA de gravidade 4 e prevenção de sinto-  
mas de obstrução brônquica em pacientes, que não estão adequadamente  
controlados pelo tratamento de controle de manutenção com corticosteroides  
e beta-2-agonistas de ação persistente inalados.

20 Em mais uma outra concretização, a invenção se refere ao uso  
de sais de tiotrópico 1 para a produção de um medicamento para terapia de  
controle de manutenção de terceira linha, para o tratamento de asma persis-  
tente grave.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refe-  
25 re ao uso de sais de tiotrópico 1 para a produção de um medicamento para o  
tratamento de manutenção de asma persistente e prevenção de sintomas de  
obstrução brônquica em pacientes, que não estão adequadamente controla-  
dos pelo tratamento de controle de manutenção com corticosteroides e beta-  
2-agonistas de ação persistente inalados.

30 Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refe-  
re ao uso de sais de tiotrópico 1 para a produção de um medicamento para o  
tratamento de manutenção de asma no estágio GINA de gravidade 4 e pre-

venção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que já receberam tratamento de controle de manutenção com corticosteroides e beta-2-agonistas de ação persistente inalados.

Em mais uma outra concretização, a invenção se refere ao uso  
5 de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamen-  
to de manutenção de asma persistente grave e prevenção de sintomas de  
obstrução brônquica em pacientes, que já receberam tratamento de controle  
de manutenção com corticosteroides e beta-2-agonistas de ação persistente  
inalados, em que o corticosteroide inalado é selecionado de entre predniso-  
10 lona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasa-  
sona, triancinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, ro-  
fleponida, ST-126, dexametasona, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]-  
11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotionato de (S)-  
fluorometila, (S)-(2-oxo-tetra-hidro-furan-3S-il)6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidróxi-  
15 16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha\beta$ -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta\alpha$ -carbotionato e  
etiprednol-dicloroacetato (BNP-166), opcionalmente na forma de racematos,  
enantiômeros ou diaestereoisômeros deles, e opcionalmente na forma dos  
seus sais e derivados, seus solvatos e/ou hidratos.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refe-  
re ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o  
tratamento de manutenção de asma persistente grave e prevenção de sin-  
tomas de obstrução brônquica em pacientes, que já receberam tratamento  
de controle de manutenção com corticosteroides e beta-2-agonistas de ação  
persistente inalados, em que o corticosteroide inalado é selecionado de en-  
20 tre flunisolida, beclometasona, triancinolona, budesonida, fluticasona, mome-  
tasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -  
[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -  
carbotionato de (S)-fluorometila, (S)-(2-oxo-tetra-hidro-furan-3S-il)6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -  
difluoro-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-  
25 17 $\beta$ -carbotionato e etiprednol-dicloroacetato (BNP-166), opcionalmente na  
forma de racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros deles, e opcio-  
nalmente na forma dos seus sais e derivados, seus solvatos e/ou hidratos.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de manutenção de asma persistente grave e prevenção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que já recebem tratamento de controle de manutenção com corticosteroídes e beta-2-agonistas de ação persistente inalados, em que o corticosteroide inalado é selecionado de entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotionato de (S)-fluorometila e etiprednol-dicloroacetato, opcionalmente na forma de racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros deles, e opcionalmente na forma dos seus sais e derivados, seus solvatos e/ou hidratos.

Qualquer referência a esteroides inclui uma referência a quaisquer sais ou derivados, hidratos ou solvatos deles que possam existir. Os exemplos de possíveis sais e derivados dos esteroides podem ser: sais de metais alcalinos, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, propionatos, fosfatos diácidos, palmitatos, pivatatos ou furoatos.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de manutenção de asma persistente grave e prevenção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que já recebem tratamento de controle de manutenção com corticosteroídes e beta-2-agonistas de ação persistente inalados, em que beta-2-agonista de ação persistente é selecionado de entre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, ouciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, TD 3327, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-4226 (= TA 2005 ou carmoterol), HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida, 5-[2-(5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-

[2-{[2-{[3-(2-feniletóxi)propil]sulfonil}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-t-butilamino)etanol, 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(t-butilamino)etanol, e N-[2-Hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-feniletilamino)-fenil]-etilamino}-etyl)-fenil]-formamida, opcionalmente na forma de racematos, enantiômeros, diaestereoisômeros deles, e 15 opcionalmente os sais de adição ácidos e seus hidratos.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refere ao uso de sais de tiotrópio **1** para a produção de um medicamento para o tratamento de manutenção de asma persistente grave e prevenção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que já recebem tratamento de 20 controle de manutenção com corticosteroides e beta-2-agonistas de ação persistente inalados, em que beta-2-agonista de ação persistente é selecionado de entre bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, TD 3327, ritodrina, salmeterol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-4226 (= 25 TA 2005 ou carmoterol), 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida, 5-[2-(5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletóxi)propil]sulfonil}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-

benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-t-butilamino)etanol, 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(t-butilamino)etanol, e N-[2-Hidróxi-5-(1-hidróxi-2-[4-(2-hidróxi-2-feniletilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, opcionalmente na forma de racematos, enantiômeros, diaestereoisômeros deles, e 10 opcionalmente os sais de adição ácidos e seus hidratos.

Em mais uma outra concretização preferida, a invenção se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de um medicamento para o tratamento de manutenção de asma persistente grave e prevenção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que já recebem tratamento de 15 controle de manutenção com corticosteroides e beta-2-agonistas de ação persistente inalados, em que beta-2-agonista de ação persistente é selecionado de entre fenoterol, formoterol, salmeterol, CHF-4226 (= TA 2005 ou carmoterol), 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida, 5-[2-(5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidróxi-1*H*-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibenzilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, e 1-[2-Hidróxi-5-(1-hidróxi-2-[2-[4-(2-hidróxi-2-feniletilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, opcionalmente na forma de racematos, enantiômeros, diaestereoisômeros deles, e opcionalmente os sais de adição ácidos e seus hidratos.

30 Os exemplos de sais de adição ácidos do beta-2-agonista, de acordo com a invenção, são os sais farmaceuticamente aceitáveis que são selecionados de entre os sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido

sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidróxi-2-naftalenocarboxílico, ácido 4-fenilcinâmico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico ou ácido maléico. Se desejado, misturas dos ácidos mencionados acima podem ser usadas para preparar os sais.

De acordo com a invenção, os sais de beta-2-agonista, selecionados de entre cloreto, brometo, sulfato, fumarato, metanossulfonato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-diclorofenil)salicilato, maleato e xinafoato são os preferidos. Os particularmente preferidos são os sais, no caso de salmeterol, selecionados de entre cloreto, sulfato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-diclorofenil)salicilato e xinafoato, dos quais 4-fenilcinamato, 5-(2,4-diclorofenil)salicilato e especialmente xinafoato são particularmente importantes. Os particularmente preferidos são os sais, no caso de formoterol, selecionados de cloreto, sulfato, semifumarato e fumarato, dos quais cloreto, semifumarato e fumarato são particularmente preferidos. De importância excepcional, de acordo com a invenção, é o di-hidrato de fumarato de formoterol ou hidrato de semifumarato de formoterol.

Qualquer referência ao termo beta-2-agonista também inclui uma referência aos seus enantiômeros ou misturas deles.

Em mais uma outra concretização, a invenção se refere ao uso de sais de tiotrópio 1 para a produção de medicamento para o tratamento de asma persistente grave, em que o paciente são crianças, de preferência, crianças mais jovens que 14 anos, particularmente, mais jovens que 10, mais particularmente, mais jovens que 8, e, especialmente, mais jovens que 6 anos de idade. Em uma concretização preferida particular, as crianças são mais jovens que 5 anos de idade.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso mencionado acima de sais de tiotrópio 1, em que por cada dose individual, de preferência, 1 - 20 µg, particularmente, 2 - 15 µg de sais de tiotrópio 1' são administrados. Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso mencionado acima de sais de tiotrópio 1, em que por cada dose individual, de preferência, 5 - 10 µg de sais de tiotrópio 1' são administrados.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso mencionado acima de sais de tiotrópio 1 são administrados uma ou duas vezes, de preferência, uma vez por dia. Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso mencionado acima de sais de tiotrópio 1 são administrados de manhã ou ao entardecer.

O uso de sais de tiotrópio 1 para de acordo com a invenção inclui o uso dos solvatos e hidratos assim formados, de preferência, os hidratos, particularmente, os monoidratos.

Com base nas quantidades da substância ativa tiotrópio 1' administradas por dose única, como indicado acima, uma pessoa versada na técnica pode calcular facilmente a quantidade correspondente de, por exemplo, brometo de tiotrópio e/ou mono-hidrato de brometo de tiotrópio.

Os sais de tiotrópio 1 são, de preferência, administrados de acordo com a invenção por inalação. Para esse fim, os sais de tiotrópio 1 têm que ser preparados em formas inaláveis. As preparações inaláveis incluem pós inaláveis, aerossóis dosadores contendo propelentes ou soluções inaláveis isentas de propelentes. Os pós inaláveis de acordo com a invenção contêm os sais de tiotrópio 1 opcionalmente misturados com excipientes fisiologicamente aceitáveis. Dentro do âmbito da presente invenção, o termo soluções inaláveis isentas de propelentes também inclui concentrados ou soluções inaláveis estéreis prontas para uso. As formulações que podem ser usadas dentro do âmbito da presente invenção são descritas em mais detalhes na parte apresentada a seguir do relatório descritivo.

Os pós inaláveis que contêm 0,01 a 2% de tiotrópio são os preferidos de acordo com a invenção. Os pós inaláveis particularmente preferidos, para uso dentro da invenção, contêm tiotrópio em uma proporção de cerca de 0,03 a 1%, mais particularmente, 0,05 a 0,6%, e, especialmente, 0,06 a 0,3%. De particular importância de acordo com a invenção, finalmente, estão os pós inaláveis que contêm cerca de 0,08 a 0,22% de tiotrópio.

As proporções de tiotrópio especificadas acima são baseadas na proporção de cátion de tiotrópio contido.

Os excipientes, que são usados para fins da presente invenção,

são preparados por moagem e/ou peneiramento adequados, usando métodos atuais conhecidos na técnica. Os excipientes usados de acordo com a invenção também podem ser misturas de excipientes, que são obtidas por mistura de frações de excipientes de diferentes tamanhos de partícula médios.

Os exemplos de excipientes fisiologicamente aceitáveis, que podem ser usados para preparar os póis inaláveis, para uso nas soluções inaláveis de acordo com a invenção, incluem monossacarídeos (por exemplo, glicose, frutose ou arabinose), dissacarídeos (por exemplo, lactose, sacarose, maltose, trealose), oligo- e polissacarídeos (por exemplo, dextrans, dextrinas, maltodextrina, amido, celulose), polialcoois (por exemplo, sorbitol, manitol, xilitol), ciclodextrinas (por exemplo,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina), aminoácidos (por exemplo, cloreto de arginina) ou sais (por exemplo, cloreto de sódio, carbonato de cálcio), ou suas misturas. De preferência, são usados os mono- ou dissacarídeos, enquanto que o uso de lactose ou glicose é preferido, particularmente, mas não exclusivamente, na forma dos seus hidratos. Para fins da invenção, lactose é o excipiente particularmente preferido.

Dentro do âmbito dos póis inaláveis de acordo com a invenção, os excipientes têm um tamanho de partícula médio máximo de até 250  $\mu\text{m}$ , de preferência, entre 10 e 150  $\mu\text{m}$ , particularmente, entre 15 e 80  $\mu\text{m}$ . Pode algumas vezes parecer adequado adicionar frações de excipientes mais finas com um tamanho de partícula médio de 1 a 9  $\mu\text{m}$  nos excipientes mencionados acima. Esses excipientes mais finos são também selecionados do grupo de possíveis excipientes listados acima. O tamanho de partícula médio pode ser determinado por uso de métodos conhecidos na técnica (de acordo com, por exemplo, com o pedido de patente internacional WO 02/30389, parágrafos A e C). Finalmente, para preparar os póis inaláveis de acordo com a invenção, brometo de tiotróprio anidro cristalino micronizado, que é, de preferência, caracterizado por um tamanho de partícula médio de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , particularmente, de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , é adicionado à mistura de excipientes (de acordo com, por exemplo, o pedido de patente internacional WO

02/30389, parágrafo B). Os processos para moer e micronizar as substâncias ativas são conhecidos da técnica anterior.

Se nenhuma mistura excipiente preparada especificamente for usada como o excipiente, é particularmente preferível usar excipientes que 5 tenham um tamanho de partícula médio de 10 a 50 µm e um teor de finos de 0,5 a 6 µm de 10%.

Por tamanho de partícula médio, quer-se mencionar aqui o valor de 50% da distribuição volumétrica medida por um difratômetro a laser, usando o método de dispersão a seco. O tamanho de partícula médio pode 10 ser determinado usando métodos conhecidos na técnica (de acordo com, por exemplo, o pedido de patente internacional WO 02/30389, parágrafos A e C). Analogamente, o teor de finos de 10%, nesse caso, se refere ao valor de 10% da distribuição volumétrica medida usando um difratômetro a laser. Em outras palavras, para fins da presente invenção, o teor de 10% de finos 15 denota o tamanho de partícula abaixo do qual 10% da quantidade de partículas são encontradas (com base na distribuição volumétrica).

Os percentuais apresentados dentro do âmbito da presente invenção estão sempre presentes em peso, a menos que indicados especificamente de outro modo.

20 Em pós inaláveis particularmente preferidos, o excipiente é caracterizado por um tamanho de partícula médio de 12 a 35 µm, especialmente, de 13 a 30 µm.

Também são particularmente preferidos aqueles pós inaláveis nos quais o tamanho para o teor de finos a 10% é cerca de 1 a 4 µm, particularmente, 1,5 a 3 µm. 25

Os pós inaláveis de acordo com a invenção são caracterizados, de acordo com o problema no qual se baseia a invenção, por um alto grau de homogeneidade, no sentido da precisão de doses unitárias. Esses são na região de < 8%, de preferência, < 6%, particularmente, < 4%.

30 Após os materiais de partida terem sido pesados, os pós inaláveis são preparados do excipiente e da substância ativa, usando métodos conhecidos na técnica. Pode-se fazer referência, por exemplo, à descrição

do pedido de patente internacional WO 02/30390. Os pós inaláveis de acordo com a presente invenção podem ser, por exemplo, consequentemente obtidos pelo processo descrito abaixo. Nos processos de preparação descritos abaixo, os componentes são usados nas proporções em peso descritas

5 nas composições mencionadas acima dos pós inaláveis.

Primeiro, o excipiente e a substância ativa são colocados em um recipiente de mistura adequado. A substância ativa usada tem um tamanho de partícula médio de 0,5 a 10 µm, de preferência, 1 a 6 µm, particularmente, 2 a 5 µm. O excipiente e a substância ativa são preferivelmente adicionados usando uma peneira ou uma peneira de granulação com um tamanho de malha de 0,1 a 2 mm, particularmente, 0,3 a 1 mm, especialmente, 0,3 a 0,6 mm. De preferência, o excipiente é colocado primeiro e depois a substância ativa é adicionada ao recipiente de mistura. Durante esse processo de mistura, os dois componentes são preferivelmente adicionados em bateladas.

10 15 Prefere-se particularmente peneirar os dois componentes em camadas alternadas. A mistura do excipiente com a substância ativa pode ocorrer enquanto dos dois componentes estão sendo ainda adicionados. De preferência, no entanto, a mistura é apenas feita uma vez que os dois componentes tenham sido peneirados camada por camada.

20 A presente invenção também se refere ao uso dos pós inaláveis de acordo com a invenção para a preparação de uma composição farmacêutica, para o tratamento de asma persistente grave, como especificado acima.

Os pós inaláveis de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, administrados por uso de inaladores que dosam uma dose única de 25 um reservatório, por meio de uma câmara de medida (por exemplo, de acordo com o pedido de patente U.S. 4.570.630A) ou por outro meio (por exemplo, de acordo com o pedido de patente DE 36 25 685 A). De preferência, no entanto, os pós inaláveis de acordo com a invenção são acondicionados em cápsulas (para produzir as denominadas soluções inaláveis), que são usadas em inaladores, tais como aqueles descritos, por exemplo, no pedido de 30 patente internacional WO 94/28958.

Particularmente, as cápsulas contendo o pó inalável de acordo

com a invenção são administradas usando um inalador, por exemplo, na Figura 1 do pedido de patente internacional WO 03/084502 A1, que é aqui incorporado por referência. Esse inalador é caracterizado por um alojamento 1 contendo duas janelas 2, um painel 3, no qual há dois orifícios de entrada de ar e que é dotado com uma tela 5, fixada em um alojamento de tela 4, uma câmara de inalação 6 conectada ao painel 3, na qual há um botão de apertar 9, dotado com dois pinos aguçados 7 e móveis contra ação de uma mola 8, e uma peça de boca 12, que é conectada ao alojamento 1, painel 3 e a uma cobertura 11, por meio de um eixo mecânico 10, para permitir que seja movimentada rapidamente para abrir ou fechar, e furos de ar 13 para ajustar a resistência ao fluxo.

Para administração dos pós inaláveis contendo formas de brometo de tiotrópio cristalino, de acordo com a invenção, usando as cápsulas cheias de pó, é particularmente preferido usar cápsulas, cujo material é selecionado de entre plásticos sintéticos, particularmente, selecionados de entre polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno e poli(tereftalato de etileno). Os materiais plásticos sintéticos particularmente preferidos são polietileno, policarbonato ou poli(tereftalato de etileno). Se polietileno for usado como um dos materiais da cápsula, que é particularmente preferido de acordo com a invenção, é preferível usar polietileno com uma densidade entre 900 e 1.000 kg/m<sup>3</sup>, de preferência, 940 - 980 kg/m<sup>3</sup>, particularmente, cerca de 960 - 970 kg/m<sup>3</sup> (polietileno de alta densidade). Os plásticos sintéticos de acordo com a invenção podem ser processados de vários modos, usando processos de produção conhecidos na técnica. A moldagem por injeção de plásticos é preferida de acordo com a invenção. A moldagem por injeção sem uso de agentes desmoldantes é particularmente preferida. Esse processo produtivo é bem-definido e é caracterizado por ser particularmente reproduzível.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere às cápsulas mencionadas acima, que contêm o pó inalável mencionado acima de acordo com a invenção. Essas cápsulas podem conter cerca de 1 a 20 mg, de preferência, cerca de 3 a 15 mg, mais particularmente, cerca de 4 a 12 mg de

pó inalável. As formulações preferidas de acordo com a invenção contêm de 4 a 6 mg de pó inalável. De importância equivalente de acordo com a invenção são as cápsulas para inalação que contêm as formulações de acordo com a invenção em uma quantidade de 8 a 12 mg.

5 A presente invenção também se refere ao uso das cápsulas mencionadas acima, caracterizadas por um teor de pó inalável de acordo com a invenção, para preparar uma composição farmacêutica para o tratamento de asma persistente grave, como especificado acima.

10 As cápsulas cheias, que contêm os pós inaláveis de acordo com a invenção, são produzidas por processos conhecidos na técnica, por enchimento das cápsulas vazias com os pós inaláveis de acordo com a invenção.

#### Exemplos de pós inaláveis

15 Os exemplos apresentados a seguir servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhes, sem limitação do âmbito da invenção às concretizações exemplificadas apresentadas a seguir.

20 Os exemplos mencionados indicam a proporção de ingrediente ativo em uma mistura em pó de 5,5 mg. Uma pessoa versada na técnica é capaz de preparar maiores quantidades de pó, com base na concentração apresentada nas formulações exemplificadas abaixo. Além do ingrediente ativo, a mistura contém apenas o excipiente indicado. Os exemplos mencionados podem ser colocados em cápsulas para inalação com inaladores adequados. Alternativamente, os exemplos mencionados podem ser usados com inaladores de pó seco de doses múltiplas (MDPIs). Esses MDPIs contêm o pó na forma de reservatórios de doses pré-dosadas ou não. Os dispositivos adequados são conhecidos na técnica.

25

#### Exemplo de formulação 1:

mono-hidrato de brometo de tiotrópio: 0,0225 mg

mono-hidrato de lactose: ad 5,5 mg

30 Exemplo de formulação 2:

mono-hidrato de brometo de tiotrópio: 0,0226 mg

mono-hidrato de lactose: ad 5,5 mg

Exemplo de formulação 3:

brometo de tiotrópio anidro: 0,0225 mg

mono-hidrato de lactose: ad 5,5 mg

Exemplo de formulação 4:

5 brometo de tiotrópio anidro: 0,0111 mg

mono-hidrato de lactose: ad 5,5 mg

Exemplo de formulação 5:

brometo de tiotrópio anidro: 0,0226 mg

mono-hidrato de lactose\*: ad 5,5 mg

10 \* a lactose contém 5% de teor de finos adicionados especificamente de mono-hidrato de lactose micronizado, com um tamanho de partícula médio de cerca de 4 µm.

Exemplo de formulação 6:

brometo de tiotrópio anidro: 0,0225 mg

15 mono-hidrato de lactose\*: ad 5,5 mg

\* a lactose contém 5% de teor de finos adicionados especificamente de mono-hidrato de lactose micronizado, com um tamanho de partícula médio de cerca de 4 µm.

Exemplo de formulação 7:

20 brometo de tiotrópio anidro: 0,0112 mg

mono-hidrato de lactose\*: ad 5,5 mg

\* a lactose contém 5% de teor de finos adicionados especificamente de mono-hidrato de lactose micronizado, com um tamanho de partícula médio de cerca de 4 µm.

25 Suspensões de aerossóis contendo propelente

O sal de tiotrópio pode ser também administrado opcionalmente na forma de aerossóis inaláveis contendo propelente. As suspensões de aerossóis são particularmente adequadas para isso.

A presente invenção se refere, portanto, a formas de suspensões de brometo de tiotrópio cristalino, de acordo com a invenção, nos gases propelentes HFA 227 e/ou HFA 134a, combinados com um ou mais outros gases propelentes, de preferência, selecionados do grupo consistindo

em propano, butano, pentano, éter dimetílico,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , isobutano, isopentano e neopentano.

De acordo com a invenção, essas suspensões, que contêm como gás propelente apenas HFA 227, uma mistura de HFA 227 e HFA 134a ou apenas HFA 134a, são as preferidas. Se uma mistura dos gases propelentes HFA 227 e HFA 134a é usada nas formulações de suspensões de acordo com a invenção, as razões ponderais nas quais esses dois componentes de gás propelente são usadas são livremente variáveis.

Se um ou mais outros gases propelentes, selecionados do grupo consistindo em propano, butano, pentano, éter dimetílico,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , isobutano, isopentano e neopentano, são usados além dos gases propelentes HFA 227 e/ou HFA 134a nas formulações de suspensões de acordo com a invenção, a proporção desse componente gás propelente adicional sendo preferivelmente inferior a 50%, particularmente, inferior a 40%, especialmente, inferior a 30%.

As suspensões de acordo com a invenção contêm, de preferência, uma proporção de forma de brometo de tiotrópio, de modo que a proporção de cátion tiotrópio fique entre 0,001 e 0,8%, particularmente, entre 0,08 e 0,5% e, especialmente, entre 0,2 e 0,4% de acordo com a invenção.

A menos que indicado de outro modo, os percentuais apresentados dentro do âmbito da presente invenção são sempre percentuais em peso.

Em alguns casos, o termo formulação de suspensão é usado dentro do âmbito da presente invenção em vez do termo suspensão. Os dois termos devem ser considerados como equivalentes dentro do âmbito da presente invenção.

Os aerossóis inaláveis ou as formulações de suspensões contendo propelente de acordo com a invenção também podem conter outros constituintes, tais como agentes superficialmente ativos (tensoativos), adjuvantes, antioxidantes ou aromatizantes.

Os agentes superficialmente ativos (tensoativos), opcionalmente presentes nas suspensões de acordo com a invenção, são preferivelmente

- selecionados do grupo consistindo em Polissorbato 20, Polissorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropila, ácido oléico, glicol propilênico, poli (glicol etilênico), Brij, oleato de etila, trioleato de glicerila, monolaurato de glicerila, mono-oleato de glicerila, monoestearato de glicerila, mono-ricinoleato de glicerila, álcool cetílico, álcool estearílico, cloreto de cetilpiridínia, polímeros em bloco, óleo natural, etanol e isopropanol. Dos adjuvantes de suspensão mencionados acima, Polissorbato 20, Polissorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 e miristato de isopropila são preferivelmente usados. Myvacet 9-45 e miristato de isopropila são particularmente usados.
- 5 10 Se as suspensões de acordo com a invenção contêm tensoativos, esses são preferivelmente usados em uma proporção de 0,0005 - 1%, particularmente, 0,005 - 0,5%.
- Os adjuvantes opcionalmente contidos nas suspensões de acordo com a invenção são de preferência selecionados do grupo consistindo em alalina, albumina, ácido ascórbico, aspartame, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido cítrico. Ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorídrico e ácido cítrico são preferivelmente usados, enquanto que ácido clorídrico e ácido cítrico são particularmente usados.
- 15 20 Se adjuvantes estão presentes nas suspensões de acordo com a invenção, esses são de preferência usados em uma proporção de 0,0001 - 1,0%, particularmente, 0,0005 - 0,1%, especialmente, 0,001 - 0,01%, enquanto que uma proporção de 0,001 - 0,005% é particularmente importante de acordo com a invenção.
- 25 30 Os antioxidantes opcionalmente contidos nas suspensões de acordo com a invenção são de preferência selecionados do grupo consistindo em ácido ascórbico, ácido cítrico, ededato de sódio, ácido edítico, tocoferóis, butil-hidroxitolueno, butil-hidroxianisol e palmitato de ascorbila, enquanto que tocoferóis, butil-hidroxitolueno, butil-hidroxianisol e palmitato de ascorbila são particularmente usados.
- Os aromatizantes opcionalmente contidos nas suspensões de acordo com a invenção são de preferência selecionados do grupo consistin-

do em hortelã, sacarina, Dentomint, aspartame e óleos etéreos (por exemplo, canela, semente de anis, mentol, cânfora), dos quais hortelã e Dentomint® são particularmente preferidos.

Com uma visão da administração por inalação, é essencial proporcionar as substâncias ativas em formas finamente divididas. Para esse fim, as formas de brometo de tiotrópio cristalino, de acordo com a invenção, são obtidas em forma finamente dividida, usando processos conhecidos na técnica anterior. Os processos de micronização de substâncias ativas são conhecidos na técnica. De preferência, após micronização, a substância ativa tem um tamanho de partícula médio de 0,5 a 10 µm, de preferência, 1 a 6 µm, particularmente, 1,5 a 5 µm. De preferência, pelo menos 50%, particularmente, pelo menos 60%, especialmente, pelo menos 70% das partículas de substância ativa têm um tamanho de partícula que está dentro das faixas de tamanho mencionadas acima. De preferência, pelo menos 80%, particularmente, pelo menos 90% das partículas de substância ativa têm um tamanho de partícula que está dentro das faixas de tamanho mencionadas acima.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a suspensões que contêm apenas uma das duas substâncias ativas de acordo com a invenção, sem quaisquer outros aditivos.

As suspensões de acordo com a invenção podem ser preparadas usando processos conhecidos na técnica. Para isso, os constituintes das formulações são misturados com o gás ou gases propelentes (opcionalmente em baixas temperaturas) e enchidos em recipientes adequados.

As suspensões contendo propelente mencionadas acima de acordo com a invenção podem ser administradas por uso de inaladores conhecidos na técnica (pMDIs = inaladores de doses controladas pressurizados). Consequentemente, em outro aspecto, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas na forma de suspensões, como descritas acima, combinadas com um ou mais inaladores adequados para administração dessas suspensões. Além do mais, a presente invenção se refere a inaladores, caracterizada pelo fato de que contêm as suspensões contendo propelente de acordo com a invenção descrita acima.

A presente invenção também se refere a recipientes (cartuchos) que, quando equipados com uma válvula adequada, podem ser usados em um inalador adequado, e que contém uma das suspensões contendo propelente mencionadas acima de acordo com a invenção. Os recipientes (cartuchos) adequados e os processos para enchimento desses cartuchos com as suspensões contendo propelente de acordo com a invenção são conhecidos na técnica.

Em vista da atividade farmacêutica do tiotrópicio, a presente invenção também se refere ao uso das suspensões de acordo com a invenção para a preparação de uma composição farmacêutica, para inalação ou administração nasal, de preferência, para preparar uma composição farmacêutica para tratamento por inalação ou por via nasal de doenças, nas quais os anticolinérgicos podem desenvolver um benefício terapêutico.

Especialmente, a presente invenção também se refere ao uso das suspensões de acordo com a invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento por inalação de asma persistente grave, como especificado acima.

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhes, por meio de exemplo, sem limitá-la ao conteúdo deles.

#### Exemplos de formulações de suspensões de aerossóis

Suspensões contendo outros ingredientes além da substância ativa e gás propelente:

##### Exemplo de formulação 8:

constituíntes	concentração [% em peso]
brometo de tiotrópicio anidro	0,08
ácido oléico	0,005
HFA-227	ad 100

##### Exemplo de formulação 9:

constituíntes	concentração [% em peso]
brometo de tiotrópicio anidro	0,04

ácido oléico	0,01
HFA-227	60,00
HFA-134a	ad 100

Exemplo de formulação 10:

<b>constituíntes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
miristato de isopropila	1,00
HFA-227	ad 100

Exemplo de formulação 11:

<b>constituíntes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
Myvacet 9-45	0,3
HFA-227	ad 100

Exemplo de formulação 12:

<b>constituíntes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
Myvacet 9-45	0,1
HFA-227	60,00
HFA-134a	ad 100

Exemplo de formulação 13:

<b>constituíntes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
Polissorbato 80	0,04
HFA-227	ad 100

5 Exemplo de formulação 14:

<b>constituíntes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,02
Polissorbato 20	0,20
HFA-227	ad 100

Exemplo de formulação 15:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA-227	ad 100

Exemplo de formulação 16:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
miristato de isopropila	0,30
HFA-227	20,00
HFA-134a	ad 100

Exemplo de formulação 17:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,03
HFA-227	60,00
HFA-134a	ad 100

Exemplo de formulação 18:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
HFA-227	ad 100

5 Exemplo de formulação 19:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotróprio anidro	0,04
HFA-134a	ad 100

Exemplo de formulação 20:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
mono-hidrato de brometo de tiotrópicio	0,04
HFA-227	ad 100

Exemplo de formulação 21:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
mono-hidrato de brometo de tiotrópio	0,04
HFA-134a	ad 100

Exemplo de formulação 22:

<b>constituintes</b>	<b>concentração [% em peso]</b>
brometo de tiotrópio anidro	0,02
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,98

Formulações de aerossóis isentas de propelente

Prefere-se particularmente o uso de sais de tiotrópio 1 de acordo

- 5 com a invenção para a preparação de soluções e suspensões inaláveis isentas de propelente. O solvente usado pode ser aquoso ou alcoólico, de preferência, uma solução etanólica. O solvente pode ser água pura ou uma mistura de água e etanol. A proporção relativa de etanol comparada com água não é limitada, mas o máximo é até 70 por cento em volume, particularmente, até 60 por cento em volume e, especialmente, até 30 por cento em volume. O restante do volume é constituído de água. As soluções ou suspensões contendo 1 são ajustadas a um pH de 2 a 7, de preferência, 2 a 5, usando ácidos adequados. Particularmente, o pH da formulação é entre 2,8 e 3,05, mais particularmente, entre 2,85 e 3,0, e, especialmente, 2,9.

- 15 O pH pode ser ajustado por uso de ácidos selecionados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Os exemplos de ácidos inorgânicos particularmente adequados incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e/ou ácido fosfórico. Os exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados incluem ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico e/ou ácido propiônico, etc. Os ácidos inorgânicos preferidos são os ácidos clorídrico e sulfúrico. É também possível usar os ácidos que já tenham sido formados um sal de adição ácido com uma das substâncias ativas. Dos ácidos orgânicos, ácido ascórbico, ácido fumárico e

ácido cítrico são os preferidos. Se desejado, misturas dos ácidos mencionados acima podem ser usadas, particularmente no caso de ácidos que tenham outras propriedades além das suas qualidades de acidificação, por exemplo, como aromatizantes, antioxidantes ou agentes complexantes, tal como, por exemplo, ácido cítrico ou ácido ascórbico. De acordo com a invenção, prefere-se particularmente o uso de ácido clorídrico para ajustar o pH.

De acordo com a invenção, a adição de ácido edítico (EDTA) ou um dos seus sais conhecidos, ededato de sódio, como agente estabilizante ou complexante, é desnecessária na presente formulação. Outras concretizações podem conter esse composto ou esses compostos. Em uma concretização preferida, o teor com base em ededato de sódio é inferior a 100 mg/100 mL, particularmente, inferior a 50 mg/100 mL, especialmente, inferior a 20 mg/100 mL. Geralmente, as soluções inaláveis, nas quais o teor de ededato de sódio é de 0 a 10 mg/100 mL, são as preferidas.

Cossolventes e/ou outros excipientes podem ser adicionados às soluções inaláveis isentas de propelente, que podem ser usadas de acordo com a invenção. Os cossolventes preferidos são aqueles que contêm grupos hidroxila ou outros grupos polares, por exemplo, álcoois - particularmente, álcool isopropílico, glicóis - particularmente glicol propilênico, poli(glicol etilênico), poli(glicol propilênico), éter glicólico, glicerol, álcoois de polioxietileno e ésteres de ácidos graxos de polioxietileno. Os termos excipientes e aditivos nesse contexto denotam qualquer substância farmacologicamente aceitável, que não seja uma substância ativa, mas que possa ser formulada com a substância ou as substâncias ativas no solvente farmacologicamente aceitável, para aperfeiçoar as propriedades qualitativas das formulação de substância ativa. De preferência, essas substâncias não têm qualquer efeito farmacológico ou, em conjunto com terapia desejada, nenhum efeito farmacológico apreciável ou pelo menos indesejável. Os excipientes e aditivos incluem, por exemplo, tensoativos tal como lecitina de soja, ácido oléico, ésteres de sorbitano, tais como polissorbatos, polivinilpirrolidona, outros estabilizadores, agentes complexantes, antioxidantes e/ou conservantes, que garantem

ou prolongam o tempo de vida útil das formulações farmacêuticas acabadas, aromatizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos na técnica. Os aditivos também incluem sais farmaceuticamente aceitáveis, tal como cloreto de sódio, como agentes isotônicos.

5 Os excipientes preferidos incluem antioxidantes, tal como, por exemplo, ácido ascórbico, desde que tenham sido já usados para ajustar o pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e vitaminas e pró-vitaminas similares que ocorrem no corpo humano.

10 Conservantes podem ser usados para proteger a formulação da contaminação com patógenos. Os conservantes adequados são aqueles que são conhecidos na técnica, particularmente, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcônio ou ácido benzóico, ou benzoatos, tal como benzoato de sódio. De particular importância é cloreto de benzalcônio em concentrações de até 50 mg/100 mL, particularmente, entre 5 e 20 mg/100 mL, especialmente, 15 8 - 15 mg/100 mL da formulação.

As formulações preferidas contêm, além do solvente, água e dos sais de tiotrópí 1, apenas cloreto de benzalcônio e ededato de sódio. Em outra concretização preferida, nenhum ededato de sódio está presente.

20 As soluções inaláveis isentas de propelente, que podem ser usadas dentro do âmbito da invenção, são administradas particularmente por uso de inaladores, do tipo que é capaz de nebulizar uma pequena quantidade de uma formulação líquida na dose terapêutica, em uns poucos segundos, para produzir um aerossol adequado para inalação terapêutica. Dentro do âmbito da presente invenção, os inaladores preferidos são aqueles nos 25 quais uma quantidade inferior a 100 µL, particularmente, inferior a 50 µL, especialmente, entre 10 e 30 µL de solução de substância ativa pode ser nebulizada em preferivelmente uma ação de aspersão, para formar um aerossol com um tamanho de partícula médio inferior a 20 µm, de preferência, inferior a 10 µm, de tal modo que a parte inalável do aerossol corresponda à 30 quantidade terapeuticamente eficaz.

Um aparelho desse tipo para liberação isenta de propelente de uma quantidade dosada de uma composição farmacêutica líquida, para in-

lação, é descrito, por exemplo, no pedido de patente internacional WO 91/14468 e também no WO 97/12687 (de acordo com, em particular, as Figuras 6a e 6b). Os nebulizadores (dispositivos) descritos neles são também conhecidos pelo nome Respimat®.

5 A concentração do sal de tiotrópio, com base na proporção de tiotrópio na preparação farmacêutica acabada, depende do efeito terapêutico imaginado. Para a maior parte das enfermidades que respondem a tiotrópio, a concentração de tiotrópio é entre 0,01 g por 100 mL de formulação e 0,06 g por 100 mL de formulação. Uma proporção de 0,015 g/100 mL a 0,055 g/100 mL é preferida, uma proporção de 0,02 g/100 mL a 0,05/100 mL é particularmente preferida. Especialmente preferida na presente invenção é uma proporção de  $0,023 \pm 0,001$  g por 100 mL de formulação até  $0,045 \pm 0,001$  g por 100 mL de formulação.

10

Exemplos de formulações de aerossóis isentas de propelente

15 100 mL de preparação farmacêutica contêm:

Exemplo	tiotróprio*	correspondente ao mono-hidrato de tiotrópio	quantidade de cloreto de benzalconônio	quantidade de ededato de sódio	pH, ajustado com HCl (1N)
23	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	2,9
24	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	2,9
25	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	2,8
26	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	2,8
27	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	3,0
28	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	3,0
29	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	2,7
30	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	2,7
31	22,624 mg	28,267 mg	10 mg	10 mg	3,1
32	45,249 mg	56,534 mg	10 mg	10 mg	3,1

\* a quantidade especificada se refere ao cátion de tiotrópio como a entidade ativa de brometo de tiotrópio: 1 mg de tiotrópio corresponde a 1,2494 de mono-hidrato de brometo de tiotrópio.

O restante das formulações 23 - 28 é de água purificada ou água para injeções a uma densidade de 1,00 g/cm<sup>3</sup>, a uma temperatura de 15 a 31°C.

Se as formulações mencionadas acima forem liberadas com o dispositivo Respimat, 2 atuações do dispositivo liberam 22,1 µL da formulação. Duas atuações do dispositivo, portanto, liberam as formulações de acordo com os Exemplos 23, 25 e 27 a uma dose de 5 µg de tiotrópio (com base no cálculo para cátion). Duas atuações do dispositivo liberam as formulações de acordo com os Exemplos 24, 26 e 28 a uma dose de 10 µg de tiotrópio (com base no cálculo para cátion).

Dependendo da condição do paciente, também 3 ou 4 atuações podem ser, por exemplo, administradas.

Outros Exemplos 33 a 42:

Análogos aos Exemplos 23 a 32, mas com 8 mg de ededato de sódio.

Outros Exemplos 43 a 52:

Análogos aos Exemplos 23 a 32, mas com 12 mg de ededato de sódio.

Outros Exemplos 53 a 62:

Análogos aos Exemplos 23 a 32, mas com 8 mg de cloreto de benzalcônio.

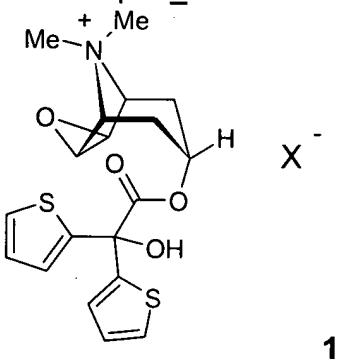
Outros Exemplos 63 a 72:

Análogos aos Exemplos 23 a 32, mas com 12 mg de cloreto de benzalcônio.

Dos Exemplos 23 a 32, as formulações 23 a 28 são de particular interesse, com os exemplos de formulações 23 e 24 sendo de maior importância.

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Uso de sais de tiotrópio 1



em que:

- X<sup>-</sup> denota um ânion com uma carga negativa unitária, de preferência, um ânion, que é selecionado de entre cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato, opcionalmente na forma de hidratos ou solvatos deles,
- caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de pacientes sofrendo de asma no estágio GINA de gravidade 4.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave em pacientes apresentando sintomas persistentes, a despeito do tratamento com corticosteroides inalados.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave em pacientes apresentando sintomas persistentes, a despeito do tratamento com beta-2-agonistas inalados.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave em pacientes apresentando sintomas persistentes, a despeito do tratamento combinado com corticosteroides inalados e com beta-2-agonistas de ação persistente inalados.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave, em que os pacientes são crianças.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6,  
5 caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de asma persistente grave e prevenção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que não são controlados adequadamente por um tratamento de controle de manutenção com corticosteroides inalados e com beta-2-agonistas de ação persistente inalados.

10 8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de manutenção de asma no estágio GINA de gravidade 4 e na prevenção de sintomas de obstrução brônquica em pacientes, que não são controlados adequadamente por um tratamento de controle de manutenção  
15 com corticosteroides inalados e com beta-2-agonistas de ação persistente inalados.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para a terapia de controle de manutenção de terceira linha para o tratamento de  
20 asma persistente grave.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que por cada dose individual, são administrados, de preferência, de 1 a 20 µg de tiotrópico 1'.

PI0614394-6

## RESUMO

Patente de Invenção: "**USO DE SAIS DE TIOTRÓPIO**".

A presente invenção refere-se ao uso de sais de tiotrópio para a produção de um medicamento, para o tratamento de pacientes sofrendo de  
5 asma persistente grave.