

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

(21) **PI0806391-5 A2**

(22) Data de Depósito: 08/02/2008
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 215/26

(54) Título: SAL CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAR UMA DOENÇA PULMONAR OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADA COM ATIVIDADE RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICA E USO DE UM SAL

(30) Prioridade Unionista: 09/02/2007 ES P200700362

(73) Titular(es): Laboratórios Almirall SA.

(72) Inventor(es): Carlos Puig Duran, ENRIQUE MOYES VALLS

(74) Procurador(es): Martinez & Kneblewski S/C Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008000975 de
08/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/095720 de
14/08/2008

(57) Resumo: SAL CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAR UMA DOENÇA PULMONAR OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADA COM ATIVIDADE RECEPTORA β 2 ADRENÉRGICA E USO DE UM SAL A presente invenção refere-se a um sal cristalino mononapadisilato e/ou heminapadisilato de 5-(2-{ [6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi) hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.



"SAL CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAR UMA
DOENÇA PULMONAR OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADA COM ATIVIDADE
RECEPTORA $\beta 2$ ADRENÉRGICA E USO DE UM SAL"

Campo da Invenção

5 A presente invenção está direcionada a novos sais de
ácido cristalino naftaleno-1,5-disulfônico (napadisilatos) de 5-
(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-
hidroxiquinolin-2(1H)-ona, seus enantiômeros e solvatos dos
mesmos. A presente invenção é também direcionada a composições
10 farmacêuticas compreendendo os sais cristalinos, métodos de uso
dos mesmos para tratar doenças respiratórias associadas com
atividade receptora $\beta 2$ adrenergica, e processos e intermediários
úteis para preparar os referidos sais.

Antecedentes da Invenção

15 Agonistas receptores $\beta 2$ adrenérgicos são
vantajosamente administrados diretamente dentro do trato
respiratório por inalação quando usados para tratar distúrbios
pulmonares ou respiratórias. Diversos tipos de dispositivos de
inalação farmacêuticos foram desenvolvidos para administrar
20 agentes terapêuticos por inalação incluindo inaladores de pó seco
(DPI), inaladores de dose medida (MDI) e inaladores nebulizadores.
É altamente desejável se ter uma forma cristalina dos agonistas
receptores $\beta 2$ adrenérgicos que não seja nem higroscópica nem
deliquescente e que seja dotada de um ponto de fusão relativamente
25 alto deste modo permitindo que o material seja micronizado sem
significante decomposição ou perda de cristalinidade para preparar
as composições farmacêuticas e formulações para uso nos referidos
dispositivos.

 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-
30 hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona é reivindicada e descrita

no pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 2006/122788 A1.

Embora a 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona tenha mostrado
5 comportamento farmacológico adequado a mesma provou ser difícil de se obter na forma de um sal que seja cristalino, não higroscópico nem deliquescente e que seja dotada de um ponto de fusão relativamente alto para permitir micronização.

Até o presente nenhum sal cristalino de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-
10 (2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona dotado das propriedades desejadas foi reportado.

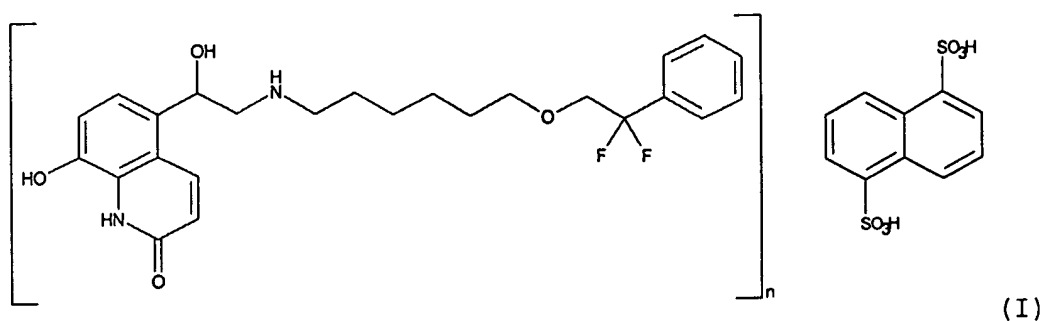
Assim, existe uma necessidade de formas de sal estáveis, não deliquescentes do referido composto que seja dotado
15 de níveis aceitáveis de higroscopicidade e ponto de fusão relativamente altos.

Sumário da Invenção

Foi agora observado que sais de ácido naftaleno-1,5-disulfônico de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-
20 hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona podem ser obtidos em uma forma cristalina que não é nem higroscópica nem deliquescente e a qual é dotada de um ponto de fusão relativamente alto deste modo permitindo que o material seja micronizado sem significativa decomposição ou perda de cristalinidade.

25 A presente invenção proporciona um sal cristalino mononapadisilato e/ou heminapadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Tipicamente, os sais cristalinos de ácido naftaleno-
30 1,5-disulfônico da presente invenção são dotados de fórmula (I):



em que n é dotado de um valor de 1 ou 2.

A presente invenção particularmente proporciona o sal cristalino como um sal mononapadisilato ou como um sal
5 heminapadisilato e solvatos dos mesmos.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um sal da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. A presente invenção adicionalmente proporciona combinações compreendendo um sal da
10 presente invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos e composições farmacêuticas compreendendo as referidas combinações.

A presente invenção também proporciona um método de tratar uma doença pulmonar ou condição associada com atividade receptora β_2 adrenérgica tal como asma ou doença pulmonar
15 obstrutiva crônica, em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal da presente invenção. A presente invenção adicionalmente proporciona um método de tratamento compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um sal da presente
20 invenção junto com um ou mais outros agentes terapêuticos.

A presente invenção adicionalmente proporciona processos sintéticos e intermediários descritos aqui, que são úteis para preparar os sais da presente invenção.

A presente invenção também proporciona um sal da
25 presente invenção como descrito aqui para uso em terapia médica,

assim como o uso de um sal da presente invenção na fabricação de uma formulação ou medicamento para tratar uma doença pulmonar ou condição associada com atividade receptora $\beta 2$ adrenérgica tal como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica em um mamífero.

5 Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 mostra o padrão Difração de Pó de Raio-X (XRPD) de 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexilamino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona heminapadisilato. As figuras no eixo Y são intensidade (contagem). As figuras no eixo
10 X mostram 2 Theta ($^{\circ}$).

A Figura 2 mostra o padrão DSC de 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexilamino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona heminapadisilato. As figuras no eixo Y são energia (W). As figuras no eixo X são temperatura ($^{\circ}$ C).

15 A Figura 3 mostra o padrão de TGA de 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexilamino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona heminapadisilato. As figuras no eixo Y são peso (%). As figuras no eixo X são temperatura ($^{\circ}$ C).

Descrição Detalhada da Presente Invenção

20 Quando se descreve os sais, composições e métodos da presente invenção, os termos a seguir apresentam os significados a seguir, a não ser que indicado o contrário.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade suficiente para efetuar tratamento quando
25 administrada a um paciente em necessidade de tratamento.

O termo "tratamento" como usado aqui se refere ao tratamento de uma doença ou condição médica em um paciente humano que inclui:

(a) evitar que a doença ou condição médica ocorra,

isto é, tratamento profilático de um paciente;

(b) melhorar a doença ou condição médica, isto é, causar a regressão da doença ou condição médica em um paciente;

(c) suprimir a doença ou condição médica, isto é, 5 reduzindo o desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente; ou

(d) aliviar os sintomas da doença ou condição médica em um paciente.

A frase "doença pulmonar ou condição associada com 10 atividade receptora $\beta 2$ adrenergica" inclui todos os estados e/ou condições de doença pulmonar que são atualmente conhecidos, ou que serão encontrados no futuro, que estejam associadas com atividade receptora $\beta 2$ adrenergica. Os referidos estados de doença incluem, mas não são limitados a asma e doença pulmonar obstrutiva crônica 15 (incluindo bronquite crônica e enfisema).

O termo "solvato" se refere a um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de um soluto, isto é um sal da presente invenção ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e uma ou mais moléculas de um solvente. Os referidos solvatos são 20 tipicamente sólidos cristalinos dotados de uma proporção molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Solventes representativos incluem apenas como exemplo, água, etanol, isopropanol e semelhante. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

25 Será observado que o termo "ou solvato ou estereoisômero do mesmo" pretende incluir todas as permutações de solvatos e estereoisômeros, tal como um solvato de um estereoisômero de um sal de fórmula (I).

Os sais da presente invenção contêm um centro quiral. 30 Assim, a presente invenção inclui misturas racêmicas,

enantiômeros, e misturas enriquecidas em um dos enantiômeros. O âmbito da presente invenção como descrito e reivindicado engloba as formas racêmicas dos sais assim como os enantiômeros individuais e misturas enriquecidas de enantiômero.

5 De particular interesse são os sais:

napadisilato de (R,S) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

10 napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

heminapadisilato de (R,S) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

15 heminapadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

De interesse considerável são os sais:

20 heminapadisilato de (R,S) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

25 heminapadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade da presente invenção o sal de fórmula (I) n é dotado do valor de 2.

A presente invenção também engloba composições

farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal como definido aqui acima e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade da presente invenção a composição
5 farmacêutica adicionalmente compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais outros agentes terapêuticos.

É também uma modalidade da presente invenção que a composição farmacêutica seja formulada para administração por inalação.

10 Os sais da presente invenção como definidos aqui acima podem também ser combinados com um ou mais outros agentes terapêuticos, em particular um ou mais fármacos selecionados a partir do grupo que consiste em corticosteróides, agentes anticolinérgicos e inibidores de PDE4.

15 A presente invenção é também direcionada a um método de tratar uma doença ou condição em um mamífero associada com a atividade receptora β_2 adrérgica, o método compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um agonista receptor β_2
20 adrenérgico de acordo com a presente invenção. É de particular relevância o método aplicado ao tratamento de uma doença ou condição que é uma doença pulmonar, preferivelmente asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

A presente invenção é também direcionada ao uso de um
25 sal de fórmula (I) na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença pulmonar ou condição em um mamífero. O mamífero é preferivelmente um ser humano. Doenças pulmonares ou condições particularmente relevantes são asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

30 A presente invenção é também direcionada a um sal de

fórmula (I) para uso no tratamento de uma doença pulmonar ou condição. O mamífero é preferivelmente um ser humano. Doenças pulmonares ou condições particularmente relevantes são asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

5 Procedimentos Sintéticos Gerais

Os sais da presente invenção podem ser preparados usando os métodos e procedimentos descritos aqui, ou usando métodos e procedimentos similares. Será observado que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processo podem também ser usadas a não ser que determinado o contrário. Condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas as referidas condições podem ser determinadas por aqueles versados na técnica por procedimentos de otimização rotineiros.

Processos para preparar os sais da presente invenção são proporcionados como modalidades adicionais da presente invenção e são ilustrados pelos procedimentos abaixo.

Os sais cristalinos da presente invenção podem ser sintetizados a partir de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxiethyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona e a partir do ácido naftaleno-1,5-disulfônico (também conhecido como Ácido de Armstrong) ou a partir de seu tetrahidrato que são comercialmente oferecido pela, por exemplo, Aldrich.

Diluentes inertes adequados para a presente reação incluem, mas não são limitados a, acetona, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etila, ácido acético e semelhante, e misturas dos mesmos, opcionalmente contendo água. Por exemplo, a base livre pode ser colocada em

contato com ácido naftaleno-1,5-disulfônico anídrico, dissolvido em metanol.

Com a conclusão de qualquer uma das reações anteriores, os sais cristalinos podem ser isolados a partir da
5 mistura de reação por qualquer meio convencional tal como precipitação, concentração, centrifugação e semelhante.

Será observado que embora condições de processo específicas (isto é, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) sejam oferecidas,
10 outras condições de processo podem também ser usadas a não ser que determinado o contrário.

Um sal cristalino mononapadisilato da presente invenção tipicamente contém entre cerca de 0,8 e 1,2 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfônico por equivalente molar
15 de uma base livre, mais tipicamente cerca de 1,0 equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfônico por equivalente molar de uma base livre.

A sal cristalino heminapadisilato da presente invenção tipicamente contém entre cerca de 0,35 e 0,65
20 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfônico por equivalente molar de uma base livre, mais tipicamente cerca de 0,5 equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfônico por equivalente molar de uma base livre.

As proporções molares descritas nos métodos da
25 presente invenção podem ser prontamente determinadas por vários métodos disponíveis para aqueles versados na técnica. Por exemplo, as referidas proporções molares podem ser prontamente determinadas por ^1H NMR. Alternativamente, métodos de análise elemental e HPLC podem ser usados para determinar a proporção molar.

30 Para preparar um sal cristalino heminapadisilato, a

base livre é tipicamente dissolvida em um solvente tal como acetonitrila, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etila, ácido acético e misturas dos mesmos, particularmente em metanol para formar uma solução de 0,10 - 0,12 M que é aquecida a aproximadamente 45 °C - 55 °C. 0,05 - 0,06 mols de tetrahidrato de ácido naftaleno-1,5-disulfônico por litro de solução de base são adicionados à solução aquecida. A mistura é então agitada por 30 minutos em temperatura de refluxo e então resfriada a 20/25 °C e agitada nesta temperatura por 1 hora adicional. O precipitado formado é isolado por filtração, lavado com um solvente apropriado tal como metanol e seco, por exemplo, a vácuo a 50 °C.

EXEMPLOS

Geral

Reagentes, materiais de partida, e solventes foram adquiridos de fornecedores comerciais e usados como recebidos.

Testes de cristalização de sais de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona com uma ampla faixa de ácidos farmacêuticamente aceitáveis (compreendendo dentre outros ácido fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftóico, L-tartárico, D-tartárico, hidrocloreídrico, metilsulfônico, p-toluenosulfônico, naftalenosulfônico, L-mandelico, D,L-mandelico, cítrico, 1S-canfor-10-sulfônico, L-malico, L-aspartico, L-pirolutâmico e 1,5-disulfônico) em uma faixa de diferentes solventes farmacêuticamente aceitáveis (incluindo entre outros acetona, acetonitrila, acetato de etila, acetato de isobutila, 2-butanol, clorofórmio, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, etanol, água, isopropanol, metil etil cetona, metanol, tetrahidrofurano e tolueno) foram abordados.

Apenas poucos dos referidos testes produziram sais cristalinos. A partir dos referidos sais cristalinos apenas os sais napadisilato não foram nem higroscópicos nem deliçescentes e foram dotados de um ponto de fusão relativamente alto permitindo
5 que os mesmos fossem micronizados e fossem dotados de estabilidade a longo prazo.

Um método particularmente bom para preparar um sal hemipadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletóxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona compreende
10 dissolver 14,4 mmols de base livre em 134 mL de metanol para formar uma solução a 1,075 M que é aquecida a aproximadamente 50 °C. Então, 7,74 mmols de tetrahidrato de ácido naftaleno-1,5-disulfônico são adicionados à solução aquecida. A mistura é então agitada por 30 minutos em temperatura de refluxo e então resfriada
15 a 20/25 °C e agitada na referida temperatura por 1 hora adicional. O precipitado formado é isolado por filtração, lavado com metanol e seco a vácuo a 50 °C.

Análise de difração de Pó de Raio-X (XRPD) foi realizada em um Difrátômetro de pó de raio-X Panalytical, modelo
20 X'Pert PRO MPD. O método funciona a partir de 2 a 50 graus 2-Theta com uma dimensão de etapa de 0,017 grau 2-Theta e um tempo de coleta de 300 segundos em cada etapa usando um detector X'celerator.

A Figura 1 mostra um padrão XRPD do heminapadisilato de sal 5-(-2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletóxi) hexilamino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que confirma a cristalinidade da amostra.

A análise de calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi obtida usando a DSC-821 Mettler-Toledo, número de série
30 5117423874. Amostras foram pesadas em um recipiente de alumínio,

uma tampa de alumínio disposta em cima da amostra e comprimida com uma haste de latão. Amostras foram equilibradas a 30 °C e aquecidas a 10 °C/min a 300 °C. O instrumento foi calibrado usando padrões de índio e zinco.

5 A Figura 2 mostra um padrão DSC do sal heminapadisilato de 5-(-2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil-amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. A amostra
10 exibe uma endotermia com um início em torno de 206 °C e não há mudanças antes da faixa de ponto de fusão. Isto indica que a amostra não converte em qualquer outro polimorfo e não sofre qualquer decomposição, confirmando assim a sua alta estabilidade.

 A análise termogravimétrica (TGA) foi obtida usando a TGA-SDTA-851 Mettler-Toledo, número de série 5118408555. Amostras foram dispostas em recipiente de alumínio tarado e então
15 posicionadas em um cadinho de platina. Amostras foram aquecidas a partir de 30 °C a 10 °C/min a 350 °C. O instrumento foi calibrado usando padrões de índio e alumínio.

 A figura 3 mostra um padrão de TGA de heminapadisilato de 5-(-2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)
20 hexilamino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. A amostra exibe uma perda de peso de 3,1% peso em peso a partir de aproximadamente 200 °C a 220 °C em virtude da decomposição da amostra. Antes de 200 °C, e em particular na faixa de temperatura de 80 °C - 100 °C, a amostra não exibe qualquer mudança. Isto
25 indica que não há liberação de solvente/água, confirmando assim a falta de higroscopicidade da amostra.

Composições Farmacêuticas

 Composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de sal
30 napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil} amino})-

1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona ou um solvato ou enantiômero farmacêuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável.

As formulações farmacêuticas podem convenientemente ser apresentadas em forma de unidade de dosagem e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de trazer o(s) ingrediente ativo(s) em associação com o veículo. Em geral as formulações são preparadas ao uniforme e intimamente trazer em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e então, se necessário, formar o produto na formulação desejada.

Composições de pó seco para envio tópico aos pulmões por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina ou blisters de, por exemplo, folha de alumínio laminada, para uso em um inalador ou insuflador. Formulações em geral contêm uma mistura de pó para inalação do sal da presente invenção e uma base de pó adequada (substância veículo) tal como lactose ou amido. O uso de lactose é preferido.

Cada cápsula ou cartucho pode em geral conter entre 2 µg e 150 µg de cada ingrediente terapeuticamente ativo. Alternativamente, o ingrediente ativo (s) pode ser apresentado sem excipientes.

A embalagem da formulação pode ser adequada para envio de dose unitária ou de múltiplas doses. No caso de envio de múltiplas doses, a formulação pode ser pré-medida ou medida em uso. Inaladores de pó seco são assim classificados em três grupos: dispositivos de (a) dose única, (b) múltiplas unidades de dosagem e (c) dispositivos de múltiplas doses.

Doses eficazes estão normalmente na faixa de 1 - 2000

µg de ingrediente ativo por dia. Dosagem diária pode ser administrada em um ou mais tratamentos, preferivelmente de 1 a 4 tratamentos, por dia.

Para inaladores do primeiro tipo, doses únicas foram
5 pesadas pelo fabricante em pequenos recipientes, que são em sua maioria cápsulas de gelatina rígida. A cápsula tem que ser ingerida a partir de uma caixa ou recipiente separado e inserida em uma área de receptáculo do inalador. Em seguida, a cápsula tem que ser aberta ou perfurada com pinos ou lâminas de corte de modo
10 a permitir que parte da corrente de ar inspiratório passe através da cápsula para a captura do pó ou para descarregar o pó a partir da cápsula através das referidas perfurações por meio de força centrífuga durante a inalação. Após a inalação, a cápsula vazia tem que ser removida de novo a partir do inalador. Na maior parte
15 das vezes, a desmontagem do inalador é necessária para inserir e remover a cápsula, o que é uma operação que pode ser difícil e incômoda para alguns pacientes.

Outros inconvenientes relacionados ao uso de cápsulas de gelatina rígida for pós de inalação são (a) pobre proteção
20 contra captação de umidade a partir do ar ambiente, (b) problemas com a abertura ou perfuração após as cápsulas serem expostas antecipadamente a umidade relativa extrema, o que ocasiona fragmentação ou separações, e (c) possível inalação de fragmentos de cápsula. Ademais, para uma série de inaladores de cápsula,
25 expulsão incompleta foi reportada (por exemplo, Nielsen et al, 1997).

Alguns inaladores de cápsula são dotados de um cartucho a partir do qual cápsulas individuais podem ser transferidas a uma câmara de recebimento, em que perfuração e
30 esvaziamento ocorre, como descrito no pedido de patente

internacional publicado sob o No. WO 92/03175. Outros inaladores de cápsula são dotados de cartuchos giratórios com câmaras de cápsula que podem ser dispostas em alinhamento com o conduto de ar para a descarga da dose (por exemplo, pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 91/02558 e patente britânica GB 2242134). Os mesmos compreendem o tipo de inaladores de múltiplas unidades de dosagem junto com inaladores do tipo blister, que são dotados de um número limitado de unidades de dosagem em fornecimento em um disco ou em uma tira.

Inaladores do tipo blister proporcionam melhor proteção contra umidade do medicamento do que os inaladores de cápsula. O acesso ao pó é obtido ao perfurar a cobertura assim como a folha do blister, ou ao descascar a folha de cobertura. Quando uma tira de blister é usada em vez de um disco, o número de doses pode ser aumentado, mas é inconveniente para o paciente substituir a tira vazia. Portanto, os referidos dispositivos são com frequência descartáveis o sistema de dose incorporado, incluindo a técnica usada para transportar a tira e abrir os bolsos do blister.

Inaladores de múltiplas doses não contêm quantidades pré-medidas da formulação de pó. Os mesmos consistem de um recipiente relativamente grande e um princípio de medição de dose que tem que ser operado pelo paciente. O recipiente contém múltiplas doses que são isoladas individualmente a partir do volume de pó por deslocamento volumétrico. Diversos princípios de medição de dose existem, incluindo membranas giratórias (por exemplo, patente europeia EP0069715) ou discos (por exemplo, patente britânica GB 2041763; patente europeia EP 0424790; patente alemã DE 4239402 e patente europeia EP 0674533), cilindros giratórios (por exemplo, patente europeia EP 0166294; patente

britânica GB 2165159 e pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 92/09322) e frustuns giratórios (por exemplo, pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 92/00771), todos os quais dotados de cavidades que têm que ser preenchidas com pó a partir do recipiente. Outros dispositivos de múltiplas doses são dotados de êmbolos de medição com um local ou reentrância circunferencial para deslocar um determinado volume de pó a partir do recipiente para uma câmara de envio ou um conduto de ar (por exemplo, patente européia EP 0505321, pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO 92/04068 e WO 92/04928), ou lâminas de medição tais como a Novolizer SD2FL (por exemplo, Sofotec) que é descrita nos pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO 97/000703, WO 03/000325 e WO 03/061742.

Medições de dose reproduzíveis é uma das principais preocupações para dispositivos inaladores de múltiplas doses.

A formulação de pó tem que exibir propriedades de fluxo boas e estáveis, pelo fato de que o preenchimento das taças ou cavidades de medição de dose ocorre em sua maioria sob a influência de força de gravidade.

Para inaladores de dose única reabastecida e de múltiplas unidades de dosagem, a precisão da medição da dose e a capacidade de reprodução podem ser garantidos pelo fabricante. Inaladores de múltiplas doses por outro lado, podem conter um número muito mais elevado de doses, enquanto que o número de manipulações para iniciar a dose é em geral mais baixo.

Pelo fato de que a corrente do ar de inspiração em dispositivos de múltiplas doses é ser com frequência retilínea através da cavidade de medição da dose, e pelo fato de que os sistemas de medição de dose massivo e rígido dos inaladores de múltiplas doses não poderem ser agitados pela referida corrente do

ar de inspiração, a massa de pó é simplesmente captada a partir da cavidade e pouca desaglomeração é obtida durante a descarga.

Conseqüentemente, meios de desintegração separados são necessários. Entretanto na prática, os mesmos não são sempre
5 parte do projeto do inalador. Em virtude do alto número de doses nos dispositivos de múltiplas doses, adesão de pó nas paredes internas dos condutos de ar e o meio de desaglomeração deve ser minimizado e/ou limpeza regular das referidas partes deve ser possível, sem afetar as doses residuais no dispositivo. Alguns
10 inaladores de múltiplas doses são dotados de recipientes descartáveis de fármaco que podem ser substituídos após um número prescrito de doses ter sido utilizado (por exemplo, WO 97/000703). Para os referidos inaladores semi-permanentes de múltiplas doses com recipientes descartáveis de fármaco, as necessidades de se
15 evitar o acúmulo de fármaco são ainda mais estritas.

Medicamentos para administração por inalação desejavelmente apresentam um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ótimo para inalação dentro do sistema brônquico é em geral $1\mu - 10\mu$, preferivelmente $2\mu - 5\mu$. Partículas
20 dotadas de um tamanho acima de 20μ são em geral muito grandes quando inaladas para alcançar as vias aéreas inferiores. Para alcançar os referidos tamanhos de partículas, as partículas do ingrediente ativo como produzidas podem ser de tamanho reduzido por meio convencional, por exemplo, por micronização. A fração
25 desejada pode ser separada por classificação a ar ou peneiragem. Preferivelmente, as partículas serão cristalinas.

Além da aplicação através de inaladores de pó seco as composições da presente invenção podem também ser administradas em aerossóis que operam por meio de gases propelentes ou por meio dos

assim chamados atomizadores, por meio dos quais soluções de substâncias farmacologicamente ativas podem ser pulverizadas sob alta pressão de modo que uma névoa de partículas inaláveis resulta. Os referidos atomizadores são descritos, por exemplo, nos
5 pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO 91/14468 e WO 97/12687.

Se alcançar altas doses de capacidade de reprodução com pós micronizados é difícil em virtude da sua pobre capacidade de fluxo e extrema tendência a aglomeração. Para aprimorar a
10 eficiência das composições de pó seco, as partículas devem ser grandes enquanto no inalador, mas pequenas quando descarregadas no trato respiratório. Assim, um excipiente tal como lactose ou glicose é em geral empregado. O tamanho de partícula de o excipiente será em geral muito maior do que o medicamento inalado
15 na presente invenção. Quando o excipiente é lactose o mesmo estará tipicamente presente como lactose triturada, preferivelmente monohidrato de lactose alfa cristalino.

Composições de aerossol pressurizadas serão em geral preenchidas em bombas equipadas com uma válvula, em especial uma
20 válvula de medição. Bombas podem opcionalmente ser revestidas com um material plástico, por exemplo, um polímero de fluorocarbono como descrito no pedido de patente internacional publicado sob o No. WO 96/32150. Bombas serão equipadas em um acionador adaptado para envio bucal.

25 Cada unidade de dosagem contém adequadamente a partir de 1 µg a 100 µg, e preferivelmente a partir de 5 µg a 50 µg de um β2-agonista de acordo com a presente invenção.

As composições da presente invenção podem opcionalmente compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz
30 de um ou mais outros agentes terapêuticos que são conhecidos por

serem úteis no tratamento de distúrbios respiratórios, tais como inibidores de PDE4, corticosteróides e/ou anticolinérgicos.

A quantidade de cada ativo que é necessária para alcançar um efeito terapêutico irá, evidentemente, variar com o ativo particular, a via de administração, do indivíduo em tratamento, e da distúrbio particular ou doença sendo tratada.

Os ingredientes ativos podem ser administrados a partir de 1 a 6 vezes ao dia, o suficiente para exibir a atividade desejada. Preferivelmente, os ingredientes ativos são administrados uma ou duas vezes ao dia, mais preferivelmente uma vez ao dia.

Exemplos de inibidores de PDE4 adequados que podem ser combinados com β 2-agonistas são denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloreto de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil) tiazol-4-il] piridina-2-carboxílico (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil] piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobenzil)-N6-metil-2-(trifluorometil) adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrólo[3,2,1-jk][1,4] benzodiazepin-3(R)-il] piridina-4-carboxamida, hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil) naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil) piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) e os sais

reivindicados nos pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692.

Exemplos de corticosteróides e glicocorticóides adequados que podem ser combinados com β 2-agonistas são prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetoneto de triancinolona, acetoneto de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredane, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, fuorato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato dexametasona de sódio, triacinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de sódio hidrocortisona, fosfato de sódio prednisolona e probutato de hidrocortisona.

Exemplos de M3 antagonistas (anticolinérgicos) adequados que podem ser combinados com β 2-agonistas são sais de tiotrópio, sais de oxitrópio, sais de flutrópio, sais de ipratrópio, sais de glicopirrônio, sais de tróspio, revatropato, espatropato, sais de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (em particular sais aclidínio, mais preferivelmente (brometo de aclidínio), sais de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo

[2.2.2]octano, sais de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il de ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Benzilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil) piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilil de ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, sais de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sais de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sais de éster de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico, todos os quais opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros e misturas dos mesmos, e opcionalmente na forma de seus sais de adição ácida farmacologicamente compatíveis. Dentre os sais cloretos, brometos, iodetos, e metanosulfonatos são os preferidos.

Uma composição farmacêutica particularmente preferida de acordo com a presente invenção compreende um sal de fórmula (I) e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados a partir do grupo que consiste em furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sais de

tiotropio, sais de glicopirrônio, sais de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano (em particular sais de aclidínio, preferivelmente brometo de aclidínio), sais de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-
5 1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast e os compostos reivindicados nos pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692

Assim, em um aspecto da presente invenção, a
10 composição compreende um sal de fórmula (I) e um corticosteróide. Corticosteróides particularmente preferidos são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste em furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona e propionato de fluticasona.

15 Em outro aspecto da presente invenção, a composição compreende um sal de fórmula (I) e um agente anticolinérgico. Agentes anticolinérgicos particularmente preferidos são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste em sais de tiotropio, sais de glicopirrônio, sais de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano e
20 sais de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano. A composição pode adicionalmente compreender um corticosteróide selecionado a partir do grupo que consiste em furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida,
25 furoato de fluticasona e propionato de fluticasona.

Em ainda um outro aspecto da presente invenção, a composição compreende um sal de fórmula (I) e um inibidor de PDE4. Inibidores de PDE4 particularmente preferidos são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste em rolipram,
30 roflumilast, cilomilast e os compostos reivindicados nos pedidos

de patente internacional publicados sob os Nos. WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692. A composição pode adicionalmente compreender um corticosteróide selecionado a partir do grupo que consiste em furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona e propionato de fluticasona. Em adição ao sal da presente invenção e ao inibidor de PDE4, a composição pode adicionalmente compreender um agente anticolinérgico selecionado a partir do grupo que consiste em sais de tiotrópio, sais de glicopirrônio, sais de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano e sais de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano.

Em uma modalidade particularmente preferida da presente invenção, a composição compreende um sal de fórmula (I) e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. Opcionalmente, a composição adicionalmente compreende um corticosteróide e/ou um inibidor de PDE4.

Em outra modalidade particularmente preferida da presente invenção, a composição compreende um sal de fórmula (I) e uma quantidade terapêuticamente eficaz de furoato de mometasona. Opcionalmente, a composição adicionalmente compreende um anticolinérgico e/ou um inibidor de PDE4.

Em ainda outra modalidade da presente invenção, a composição compreende sal de fórmula (I), um corticosteróide, um agente anticolinérgico e um inibidor de PDE4.

Os sais de fórmula (I) e as combinações da presente invenção podem ser usados no tratamento de doenças respiratórias, em que se espera que o uso de agentes broncodilatadores apresente

um efeito benéfico, por exemplo, asma, bronquite aguda ou crônica, enfisema, ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

Os compostos ativos e os sais na combinação, isto é o β 2-agonista da presente invenção e os inibidores de PDE4, corticosteróides ou glicocorticóides e/ou anticolinérgicos podem ser administrados junto na mesma composição farmacêutica ou em diferentes composições pretendidas para administração separada, simultânea, concomitante ou sequencial pela mesma via ou por vias diferentes.

É contemplado que todos os agentes ativos sejam administrados ao mesmo tempo, ou bem próximos no tempo. Alternativamente, um ou dois ativos podem ser tomados pela manhã e o(s) outro (s) posteriormente no dia. Ou em outro cenário, um ou dois ativos podem ser tomados duas vezes ao dia e o(s) outro (s) uma vez ao dia, seja ao mesmo tempo ou separadamente de uma ocorrência de dosagem de duas vezes ao dia. Preferivelmente pelo menos dois, e mais preferivelmente todos, os ativos seriam administrados juntos ao mesmo tempo. Preferivelmente, pelo menos dois, e mais preferivelmente todos os ativos seriam administrados como uma mistura.

As composições de substância ativa de acordo com a presente invenção são preferivelmente administradas na forma de composições para inalação enviadas com a ajuda de inaladores, em especial inaladores de pó seco; entretanto, qualquer outra forma de aplicação tópica, parenteral ou oral é possível. Aqui, a aplicação de composições inaladas incorporam a forma de aplicação preferida, em especial na terapia de doenças pulmonares obstrutivas ou para o tratamento de asma.

Veículos adicionais adequados para formulações dos sais ativos da presente invenção podem ser encontrados em

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Os exemplos não limitantes a seguir ilustram composições farmacêuticas representativas da presente invenção.

5 A presente invenção adicionalmente engloba um método de tratar uma doença pulmonar ou condição, tal como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica em um mamífero, associada com atividade receptora β_2 adérgica, o método compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de
10 uma composição farmacêutica como descrito acima.

Em particular o método de tratar uma doença pulmonar ou condição compreende administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal napadisilato de um composto de fórmula (I) e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais
15 outros agentes terapêuticos, tal como um corticosteróide, um agente anticolinérgico, ou a inibidor PDE4.

Formulação

Exemplo 1 (cartucho de gelatina para inalação)

Ingrediente	Quantidade
Napadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, (micronizado)	0,2 mg
Lactose	25 mg

Formulação

20 Exemplo 2 (Formulação para inalação com a DPI)

Ingrediente	Quantidade
Napadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-	15 mg

hidroxiquinolin-2(1H)-ona, (micronizado)	
Lactose	3000 mg

Formulação

Exemplo 3 (Formulação para inalação com a DPI)

Ingrediente	Quantidade
Napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, (micronizado)	15 mg
Brometo de 3(R)-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano	100 mg
Lactose	3000 mg

Formulação

Exemplo 4 (Formulação para inalação com a DPI)

Ingrediente	Quantidade
Napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, (micronizado)	15 mg
Furoato de mometasona	400 mg
Lactose	3000 mg

5

Formulação

Exemplo 5 (Formulação para inalação com a DPI)

Ingrediente	Quantidade
Napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, (micronizado)	15 mg
Brometo de 3(R)-[2-hidroxi-2,2-bis(2-	100 mg

tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1- azoniabicyclo[2.2.2]octano	
Furoato de mometasona	400 mg
Lactose	3000 mg

Formulação

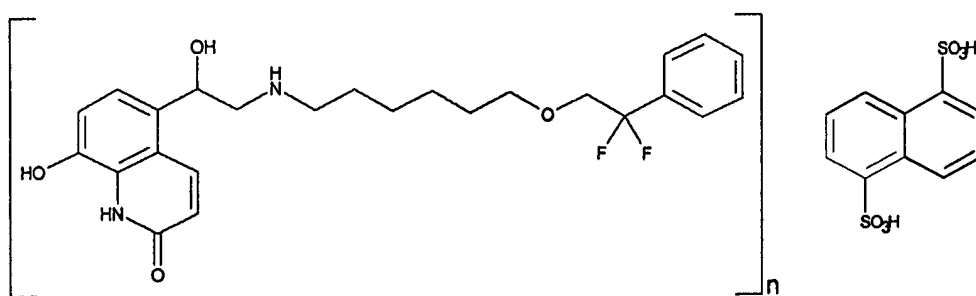
Exemplo 6 (Formulação para a MDI)

Ingrediente	Quantidade
Napadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	q.s. a 200 mL

Reivindicações

1. Sal cristalino caracterizado pelo fato de ser um sal cristalino de mononapadisilato e/ou heminapadisilato de 5-(2-
 5 [[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

2. Sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a fórmula (I):



10

(I)

na qual n é dotado de um valor de 1 ou 2 e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

3. Sal de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato que n tem um valor de 2.

15

4. Sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

napadisilato de (*R,S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

20

napadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(*R*)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

heminapadisilato de (*R,S*) 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, e

25

heminapadisilato de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-

feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-
2(1H)-ona,

e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

5. Sal de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
5 pelo fato que é selecionado a partir do grupo que consiste em

heminapadisilato de (R,S) 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-
feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-
ona,

10 heminapadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-
feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-
2(1H)-ona,

e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato
que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de
15 acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e um veículo
farmacêuticamente aceitável.

7. Composição farmacêutica de acordo com a
reivindicação 6, caracterizada pelo fato que a composição é
formulada para administração por inalação.

20 8. Composição farmacêutica de acordo com a
reivindicação 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que a composição
adicionalmente compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz
de um ou mais outro agente terapêutico.

9. Composição farmacêutica de acordo com a
25 reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o outro agente
terapêutico é um corticosteróide, um agente anticolinérgico e/ou a
inibidor PDE4.

10. Composição farmacêutica de acordo com a
reivindicação 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que o outro

agente terapêutico é um corticosteróide selecionado a partir do grupo que consiste em prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipecilato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, 5 hidrocortisona, acetoneto de triancinolona, acetoneto de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredane, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, 10 fuorato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato dexametasona de sódio, triacinolona, 17-valerato de betametasona, 15 betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de sódio hidrocortisona, fosfato de sódio prednisolona e probutato de hidrocortisona.

11. Composição farmacêutica de acordo com a 20 reivindicação 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que o outro agente terapêutico é um agente anticolinérgico selecionado a partir do grupo que consiste em sais de tiotrópio, sais de oxitrópio, sais de flutrópio, sais de ipratrópio, sais de glicopirrônio, sais de trópio, revatropato, espatropato, sais de 25 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (em particular sais aclidínio, mais preferivelmente (brometo de aclidínio), sais de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano, sais de éster endo-8-metil-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il de ácido 2-oxo- 30 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-

Benzilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona
 (NPC-14695), N-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-
 [3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-
 104135), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]
 5 piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-ciclopentil-2-
 hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida
 (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-
 difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-
 280634), N-[N-[2-[N-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]
 10 carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu
 CPTP), éster 4-(3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinil de ácido
 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-
 101333, Merck's OrM3, sais de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-
 difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]
 15 nonano, sais de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-
 9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sais de éster de 7-hidroxi-
 7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano 9-metil
 -9H-fluoreno-9-carboxílico, todos os quais opcionalmente na forma
 de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros e
 20 misturas dos mesmos, e opcionalmente na forma de seus sais de
 adição ácida farmacologicamente compatíveis.

12. Composição farmacêutica de acordo com a
 reivindicação 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que o outro
 agente terapêutico é a inibidor PDE4 selecionados a partir do
 25 grupo que consiste em denbufilina, rolipram, cipamfilina,
 arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloreto de
 drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast,
 apremilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-
 carboxílico (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-
 30 metoxifenil)-2-feniletal]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-

[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobenzil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]

5 benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida, hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-
10 ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) e os compostos reivindicados nos pedidos de patente internacionais publicados sob os Nos. WO03/097613, WO2004/058729, WO2005/049581, WO2005/123693 e WO2005/123692.

15 13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada pelo fato que o outro agente terapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sais de tiotrópio,
20 glicopirrolium sais, sais de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sais de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast e os compostos reivindicados nos pedidos de patente PCT números
25 WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692

14. Combinação, caracterizada pelo fato que compreende um sal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e um ou mais outro agente terapêutico, como definido em
30 qualquer uma das reivindicações 8 a 13.

15. Método de tratar uma doença pulmonar ou condição em um mamífero associada com atividade receptora $\beta 2$ adrenérgica, o método caracterizado pelo fato que compreende administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 6 a 13.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a doença pulmonar é asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

10 17. Método, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o método adicionalmente compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais outro agente terapêutico, como definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 13.

15 18. Uso de um sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 13, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença pulmonar ou condição, de acordo com o definido na reivindicação 15 ou 16, em um mamífero.

20 19. Sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 13, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença pulmonar ou condição, como definida na reivindicação 15 ou 16.

Resumo

"SAL CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAR UMA DOENÇA PULMONAR OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADA COM ATIVIDADE RECEPTORA $\beta 2$ ADRENÉRGICA E USO DE UM SAL"

5 A presente invenção refere-se a um sal cristalino mononapadisilato e/ou heminapadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.