



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

(21) **PI0618807-9 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/40
A61K 31/58
A61K 9/00
A61P 11/06
A61P 11/08

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS
COMPREENDENDO SAL DE GLICOPIRRÔNIO

(30) Prioridade Unionista: 21/05/2005 GB 05 23653.4

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Barbara Haeberlin, Stephen Paul Collingwood

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006011114 de
20/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/057222 de
24/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ORGÂNICOS COMPREENDENDO
SAL DE GLICOPIRRÔNIO. A presente invenção refere-se a
medicamentos compreendendo (A) um agente antimuscarínico e (B)
um corticosteróide para o tratamento de doenças inflamatórias ou
obstrutivas das vias aéreas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS COMPREENDENDO SAL DE GLICOPIRRÔNIO**".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos e o uso destes como produtos farmacêuticos, especialmente, para o tratamento de

5 doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção provê um medicamento compreendendo, separadamente ou em conjunto, (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona para administração simultânea, seqüenciada ou separada no tratamento de doença inflamatória ou obstruti-

10 va das vias aéreas.

Brometo de glicopirrônio, ou glicopirrolato, é um agente antimuscarínico atualmente administrado por injeção para redução de secreções durante anestesia e/ou por via oral para tratamento de úlceras gástricas. Schroeckenstein *et al. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 82(1):115-119 descrevem o

15 uso de glicopirrolato, em formulação para aerossol, para tratamento de asma, em que uma única administração de dose medida resultou em broncodilatação por até 12 horas. Mais recentemente, a publicação internacional da patente WO 2001/76575 descreve que glicopirrolato pode ser formulado para liberação pulmonar em fórmula de liberação controlada que permite que o

20 agente antimuscarínico exerça o seu efeito farmacológico por um período acima de 12 horas.

Furoato de mometasona, (11 β ,16 α)-9,21-dicloro-17-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, alternativamente designado, 9 α ,21-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-

25 3,20-diona 17-(2'-furoato), é um corticosteróide antiinflamatório que está descrito no relatório descritivo da patente norte-americana US 4472393.

Foi surpreendentemente constatado que um benefício terapêutico significativo não esperado, especialmente um efeito terapêutico sinérgico no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas,

30 pode ser obtido por terapia combinada, empregando um sal de glicopirrônio e furoato de mometasona. Por exemplo, é possível utilizar esta terapia combinada para reduzir consideravelmente as doses de um ou de ambos ingre-

dientes ativos, exigidos para um determinado efeito terapêutico, em comparação àquelas exigidas no tratamento com os dois ingredientes ativos utilizados isoladamente e, com o mesmo, possivelmente, minimizar os efeitos colaterais não desejados. Em particular, foi constatado que essas combinações induzem uma ação antiinflamatória significativamente superior à induzida pelo uso isolado de brometo de glicopirrônio ou de furoato de mometasona. A quantidade de furoato de mometasona, especialmente necessária para um determinado efeito antiinflamatório, pode ser significativamente reduzida quando misturada a brometo de glicopirrônio, reduzindo, pelo mesmo, o risco de efeitos colaterais não desejados, resultantes da exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas de vias aéreas.

Ademais, o uso da terapia combinada da invenção, especialmente o uso de composições contendo brometo de glicopirrônio e furoato de mometasona, permitirá o preparo de medicamentos com ação de início rápido e de duração prolongada. Além disso, o uso desta terapia combinada permitirá serem preparados medicamentos que melhorem significativamente a função pulmonar. Usando a terapia combinada da invenção, poderão ser preparados medicamentos que proporcionem melhor controle de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou que reduzam a exacerbação destas doenças. Com composições da invenção, medicamentos de uso em tratamento de resgate de doenças obstrutivas ou inflamatórias de vias aéreas, ou que reduzem ou eliminem a necessidade de tratamento com medicamentos de resgate de ação imediata, como salbutamol ou terbutalina, poderão ser preparados; dessa forma, medicamentos à base de composições da invenção facilitam o tratamento de doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas com um único medicamento.

De acordo com o mesmo, em um segundo aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo a mistura de quantidades efetivas de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona, opcionalmente juntos, incluindo, pelo menos, um veículo farmacêuticamente aceitável.

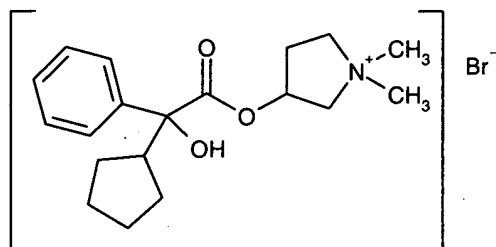
Em um terceiro aspecto, a presente invenção provê um método de tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva de vias aéreas que compreende a administração, para um indivíduo em necessidade deste, de quantidades efetivas de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona.

A invenção provê ainda o uso de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona no preparo de um medicamento para terapia combinada, por administração simultânea, em seqüência ou separada de (A) e (B), no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Em um aspecto, a presente invenção provê um medicamento compreendendo, separadamente ou em conjunto, (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona para administração simultânea, em seqüência ou separada de (A) e (B), no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Sais de glicopirrônio incluem brometo de glicopirrônio, também conhecido como glicopirrolato, o qual é, sabidamente, um agente antimuscarínico efetivo. Mais especificamente, ele inibe a ligação de acetil colina a receptores muscarínicos M3 e, pelo mesmo, inibindo broncoconstrição.

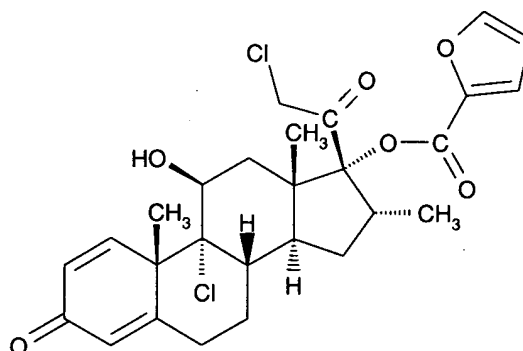
Glicopirrolato é um sal de amônio quaternário. Íons com carga oposta adequados são aqueles farmacologicamente aceitáveis incluindo, por exemplo, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoracetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartarato, malato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato ou trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanossulfonato e benzenossulfonato. O seu sal de brometo, a saber, brometo de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, possui a seguinte fórmula estrutural:



podendo ser preparado empregando os procedimentos descritos na patente norte-americana US 2956062.

O glicopirrolato possui dois centros estereogênicos e, por conseguinte, existem quatro formas isoméricas, a saber, brometo de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- e (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, conforme descrito no relatório descritivo das patentes norte-americanas US 6307060 e US 6 613 795. Os conteúdos da exposição destas patentes são aqui incorporados por referência neste pedido. A presente invenção adota o uso de uma ou mais destas formas isoméricas, especialmente o isômero 3S,2'R, o isômero 3R,2'R ou o isômero 2S,3'R, incluindo, por conseguinte, enantiômeros isolados, misturas de diastereômeros ou racematos, especialmente, o brometo de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidróxi-fenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

Furoato de mometasona, (11 β ,16 α)-9,21-dicloro-17-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metilpregna-1, 4-dieno-3,20-diona, alternativamente designado, 9 α ,21-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona 17-(2'-furoato), é um corticóide antiinflamatório tópico que possui a seguinte estrutura química:



O furoato de mometasona e o seu preparo são descritos na patente US 4472393. O seu uso no tratamento de asma é descrito na patente US 5889015. O seu uso no tratamento de outras doenças respiratórias é descrito nas patentes US 5889015, US 6057307, US 6057581, US 6677322, US 6677323 e US 6365581.

A administração do medicamento ou composição farmacêutica, conforme descritos previamente neste pedido, ou seja, com (A) e (B), em mistura ou separados, é, de preferência, por inalação, ou seja, (A) e (B) ou a

mistura destes estão presentes sob forma inalável.

A forma inalável do medicamento pode ser, exemplo, uma composição pulverizável de tal forma que um aerossol, compreendendo os ingredientes ativos, ou seja, (A) e (B), separadamente ou misturados, dissolvidos ou dispersos em uma composição que pode ser propelida ou nebulizada compreendendo o ingrediente ativo, em solução ou dispersão em meio orgânico aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico. Por exemplo, a forma inalável do medicamento pode ser em aerossol compreendendo uma mistura de (A) e (B), dissolvida ou dispersa em um propelente. Em outro exemplo, a forma inalável é uma composição para nebulização, compreendendo (A) e (B), dispersos em meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico.

Uma composição em aerossol, adequada para uso como a forma inalável do medicamento, pode compreender o ingrediente ativo dissolvido ou disperso em um propelente, o qual pode ser escolhido entre qualquer dos propelentes conhecidos na técnica. Estes propelentes adequados incluem hidrocarbonetos, como n-propano, n-butano ou isobutano, ou misturas de dois ou mais destes hidrocarbonetos, e hidrocarbonetos substituídos com halogênios, por exemplo, metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos ou ciclobutanos, substituídos com cloro e/ou flúor, como diclorofluormetano (CFC-12), triclorofluormetano (CFC-11), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoretano (CFC-114) ou, especialmente, 1,1,1,2-tetrafluoretano (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano (HFA-227), difluorclorometano (HCFC-22) ou misturas de dois ou mais destes hidrocarbonetos substituídos com halogênio.

Quando o ingrediente ativo está presente em suspensão no propelente, ou seja, quando está presente na forma particulada dispersa no propelente, a composição em aerossol pode conter ainda um lubrificante e um tensoativo, os quais podem ser escolhidos entres aqueles lubrificantes e tensoativos conhecidos na técnica. Outras composições adequadas em aerossol incluem composições em aerossol sem tensoativo ou substancialmente livre de tensoativo. A composição em aerossol pode conter até aproximadamente 5% em peso, por exemplo, de 0,0001 a 5%, de 0,001 a 5%, de

0,001 a 3%, de 0,001 a 2%, de 0,001 a 1%, de 0,001 a 0,1% ou de 0,001 a 0,01%, porém, preferencialmente, de 0,01 a 0,5% em peso do ingrediente ativo, com base no peso do propelente. Quando presentes, o lubrificante e o tensoativo podem estar em quantidade de até 5% e 0,5%, respectivamente, em peso da composição em aerossol. A composição em aerossol pode conter também um co-solvente como etanol em uma quantidade de até 30% em peso da composição, especialmente para administração a partir de um dispositivo de inalação pressurizada de dose medida. A composição em aerossol pode conter ainda um agente de diluição, por exemplo, um açúcar como lactose, sacarose, dextrose, manitol ou sorbitol, em uma quantidade, por exemplo, de até 20%, geralmente de 0,001 a 1%, em peso da composição.

Em outra concretização da invenção, a forma inalável do medicamento é em pó seco, ou seja, (A) e (B) estão presentes em um pó seco, compreendendo (A) e (B) finamente repartidos, opcionalmente juntos a, pelo menos, um veículo particulado farmacologicamente aceitável, o qual pode ser em um ou mais materiais conhecidos como veículos farmacologicamente aceitáveis, de preferência escolhidos entre materiais conhecidos como veículos de composições inaláveis em pó seco, por exemplo, sacarídeos, incluindo monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e álcoois de açúcar, como arabinose, glicose, frutose, ribose, manose, sacarose, trehalose, lactose, maltose, amidos, dextrano, manitol ou sorbitol. Um veículo especialmente preferido é a lactose, por exemplo, lactose monohidratada ou lactose anidro. O pó seco pode estar contido em doses unitárias em cápsulas de, por exemplo, gelatina ou plástico, ou em ampola (por exemplo, de alumínio ou plástico), para uso em dispositivo de inalação de pó seco, podendo este dispositivo ser de dose única ou de doses múltiplas, de preferência em dosagem unitária de (A) e/ou (B), juntamente com o veículo, em quantidades que levem ao peso total de 5 mg a 50 mg de pó por cápsula. Alternativamente, o pó seco pode estar contido em um reservatório no interior de um dispositivo de inalação de pó seco de múltiplas doses, adaptado para liberar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco por acionamento.

Na forma particulada finamente repartida do medicamento e na

composição em aerossol, quando, pelo menos, um dos ingredientes ativos estiver presente na forma particulada, o diâmetro médio de partícula do ingrediente ativo pode ser de até aproximadamente 10 μm , por exemplo 0,1 a 5 μm , preferivelmente 1 a 5 μm . O veículo particulado, quando presente, possui geralmente diâmetro máximo de partícula de até 500 μm , preferencialmente de até 400 μm , e, por conveniência, possui diâmetro médio de partícula de 40 a 300 μm , por exemplo, de 50 a 250 μm . Em composições em pó seco, o tamanho de partícula do ingrediente ativo, e aquele de um veículo particulado, quando presente, pode ser reduzido até o nível desejado por processos convencionais, por exemplo, por trituração em moinho a jato de ar, moinho de bolas ou moinho vibratório, crivagem, microprecipitação, secagem por atomização, liofilização ou cristalização controlada de solventes convencionais ou de meio supercrítico.

O medicamento inalável pode ser administrado com dispositivo de inalação adequado para forma inalável, sendo que estes dispositivos são bem-conhecidos na técnica. De acordo com o mesmo, a invenção provê também um produto farmacêutico compreendendo um medicamento ou composição farmacêutica, conforme previamente descrito neste pedido, sob forma inalável, conforme previamente descrita, em combinação com um ou mais dispositivos de inalação. Em ainda outro aspecto, a invenção provê um dispositivo de inalação, ou uma embalagem de dois ou mais dispositivos de inalação, contendo um medicamento ou composição farmacêutica, conforme previamente aqui descrita, sob forma inalável, conforme previamente descrita neste pedido.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo estiver sob a forma de composição em aerossol, o dispositivo de inalação pode ser um frasco para aerossol, provido com válvula adaptada para liberação de dose medida, como de 10 a 100 μl , por exemplo, de 25 a 50 μl da composição, ou seja, um dispositivo conhecido como inalador dosimetrado. Frascos de aerossóis adequados desse tipo e procedimentos para conter composições em aerossol sob pressão nos mesmos são bem-conhecidos daqueles versados na técnica de terapia por inalação. Por exemplo, uma composição em aerossol pode

ser administrada, proveniente de um tubo revestido, por exemplo, conforme descrito em EP-A-0642992.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo estiver em dispersão aquosa, orgânica ou aquosa/orgânica para nebulização, o dispositivo inalador pode ser um nebulizador conhecido, por exemplo, um nebulizador pneumático convencional, como nebulizador a jato de ar ou nebulizador ultra-sônico, o qual poderá conter, por exemplo, de 1 a 50 ml, usualmente de 1 a 10 ml da dispersão; ou um nebulizador de pulso, algumas vezes referido como inalador a vapor ou pulverizador, por exemplo, um dispositivo de controle eletrônico, como AERx (Aradigm, EUA) ou Aerodose (Aerogen), ou dispositivo mecânico como um nebulizador RESPIMAR (Boehringer Ingelheim) que possibilita a nebulização de volumes muito menores, por exemplo, de 10 a 100 µl, do que nebulizadores convencionais.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo estiver na forma particulada finamente repartida, o dispositivo inalador pode ser, por exemplo, um dispositivo de inalação de pó seco, que tenha sido adaptado para liberá-lo de uma cápsula ou ampola contendo pó seco, compreendendo uma dose unitária de (A) e/ou (B), ou um dispositivo de inalação de pó seco de múltiplas doses adaptado para liberar, por exemplo, 3 a 25 mg de pó seco compreendendo uma dosagem unitária de (A) e/ou (B) por acionamento. A composição em pó seco contém, de preferência, um diluente ou veículo, como lactose, e um composto que ajude a proteger contra piora de desempenho do produto em decorrência de umidade, por exemplo, estearato de magnésio, tipicamente em concentração de 0,05-2,0%. Dispositivos adequados para inalação de pó seco desse tipo são bem-conhecidos. Por exemplo, um dos dispositivos adequados para liberação de pó seco em forma encapsulada é aquele descrito em US 3991761, embora dispositivos adequados MDDPI incluam aqueles descritos em WO 97/20589 e WO 97/30743.

O medicamento da invenção é, de preferência, uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona, preferencialmente juntos a, pelo menos, um veículo farmaceuticamente aceitável, conforme previamente descrito no pre-

sente.

A relação de peso do sal de glicopirrônio para furoato de mometasona pode ser, de modo geral, de 2:1 a 1:2000, por exemplo, de 1:1 a 1:1000, de 1:2 a 1:100 ou de 1:5 a 1:50. Esta relação é, mais habitualmente, de 1:10 a 1:25, por exemplo, de 1:15 a 1:25. Os dois fármacos podem ser administrados separadamente na mesma relação. Exemplos específicos desta relação, até o número inteiro mais próximo, incluem 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24 e 1:25.

Uma dose diária adequada de (A) o sal de glicopirrônio, especialmente sob a forma de sal de brometo inalável pode ser de 10 µg a 2000 µg, de preferência de 20 a 1000 µg e, especialmente, de 20 a 800 µg, por exemplo, de 30 a 500 µg.

Uma dose diária adequada de (B) furoato de mometasona inalável pode ser de 50 a 2000 µg, por exemplo, de 100 a 2000 µg, de 100 a 1600 µg, de 100 a 1000 µg ou de 100 a 800 µg, preferencialmente de 200 a 500 µg, por exemplo, de 200 a 400 µg.

Uma dose unitária adequada de (A) o sal de glicopirrônio, especialmente sob a forma de sal de brometo inalável pode ser de 10 µg a 2000 µg, preferencialmente de 20 a 1000 µg e, especialmente, de 20 a 800 µg, por exemplo, de 30 a 500 µg.

Uma dose unitária de (B) furoato de mometasona inalável pode ser de 50 a 2000 µg, por exemplo, de 100 a 2000 µg, de 100 a 1600 µg, de 100 a 1000 µg ou de 100 a 800 µg, preferencialmente de 200 a 500 µg, por exemplo, de 200 a 400 µg.

Essas doses unitárias podem ser administradas uma ou duas vezes por dia, de acordo com as doses diárias mencionadas previamente no presente. Dose única é preferida, uma vez que é conveniente para o paciente e incentiva a adesão ao tratamento. As doses precisas de (A) e (B) utilizadas dependerão evidentemente da condição a ser tratada, o paciente e a eficiência do dispositivo inalador.

Em uma concretização preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica em pó seco, contida em cápsula

com doses unitárias de (A) um sal de glicopirrônio e de (B) furoato de mometasona, por exemplo, para inalação a partir de inalador de uma cápsula, esta cápsula contendo adequadamente uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e uma dose unitária de (B) furoato de mometasona, juntas a um veículo farmacêuticamente aceitável, conforme descrito previamente no presente, em quantidade que leve ao peso total de pó seco por cápsula a entre 5 mg e 50 mg, por exemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg ou 50 mg.

Em outra concretização preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica em pó seco para administração a partir de um reservatório de inalador de pó seco de dose múltipla, adaptado pra liberar, por exemplo, de 3 mg a 25 mg de pó contendo uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona, por acionamento.

Em outra concretização preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica em aerossol, compreendendo (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona em um propelente, conforme previamente descrito no presente, opcionalmente juntos a um tensoativo e/ou um agente de diluição e/ou um co-solvente, como etanol, conforme previamente descrito no presente, para administração a partir de um inalador dosimetrado, adaptado para liberar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e uma dose unitária de (B) furoato de mometasona, ou fração conhecida de (A) um sal de glicopirrônio e uma fração conhecida de (B) furoato de mometasona, por acionamento. Por conseguinte, se, o inalador metade das doses unitárias de (A) um sal de glicopirrônio e de (B) furoato de mometasona, por acionamento, as doses unitárias podem ser administradas em dois acionamentos do inalador.

De acordo com o precedente, a invenção provê também um kit farmacêutico compreendendo (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona, em apresentações farmacêuticas unitárias separadas, as referidas apresentações farmacêuticas sendo adequadas para administração de

(A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona em quantidades efetivas. Este kit compreende ainda adequadamente um ou dois dispositivos inaladores para administração de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona. Por exemplo, o kit pode compreender um ou mais dispositivos para inalação de pó seco adaptados para liberá-lo de uma cápsula, acompanhados de cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma dose unitária de (A) um sal de glicopirrônio e cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma dose unitária de (B) furoato de mometasona. Em outro exemplo, o kit pode compreender um dispositivo inalador de pó seco de doses múltiplas, contendo em seu reservatório um pó seco compreendendo (A) um sal de glicopirrônio, e um dispositivo inalador de pó seco de doses múltiplas, contendo em seu reservatório um pó seco compreendendo (B) furoato de mometasona. Em ainda um outro exemplo, o kit pode compreender um inalador dosimetrado contendo um aerossol, compreendendo (A) um sal de glicopirrônio, e um inalador dosimetrado contendo um aerossol compreendendo (B) furoato de mometasona em um propelente.

Medicamentos da invenção são vantajosos no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, exibindo propriedades broncodilatadoras e antiinflamatórias altamente efetivas. Por exemplo, é possível com o uso da terapia combinada da invenção reduzir as doses de corticosteróides, requeridas para um determinado efeito terapêutico, em comparação àquelas requeridas quando se usa um corticosteróide isolado e, pelo mesmo, minimizando possivelmente efeitos colaterais não desejados. Em particular, estas combinações, especialmente se (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona estiverem na mesma composição, tornam mais fácil ser atingido um efeito antiinflamatório alto, de tal forma que a quantidade de corticosteróide necessária para um determinado efeito antiinflamatório pode ser reduzida, quando utilizado misturado a (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona, reduzindo, pelo mesmo, o risco de efeitos colaterais não desejados, resultantes da exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas de vias aéreas. Ademais, o uso da terapia combinada da invenção permitirá

o preparo de medicamentos com ação de início rápido e de duração prolongada. Além disso, o uso desta terapia combinada permitirá serem preparados medicamentos que melhorem significativamente a função pulmonar. Em outro aspecto, com o uso da terapia combinada da invenção, poderão ser

5 preparados medicamentos que proporcionem controle efetivo de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou que reduzam a exacerbação destas doenças. Em ainda outra concretização, o uso de com composições da invenção, contendo (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometa-

10 com medicamentos de resgate de ação imediata, como salbutamol ou terbutalina, poderão ser preparados; por conseguinte, composições da invenção facilitam o tratamento de doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas com um único medicamento.

O tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias

15 aéreas, de acordo com a invenção, pode ser sintomático ou profilático. Doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, para as quais a presente invenção pode ser aplicada, incluem asma de qualquer tipo ou gênese, incluindo asma intrínseca (não alérgica) e extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma brônquica, asma induzida por exercício, asma

20 ocupacional e asma induzida secundária à infecção bacteriana. Deverá ser entendido que por tratamento de asma pretende-se incluir também tratamento de indivíduos, por exemplo, de menos de 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de sibilos e diagnosticados ou que podem ser diagnosticados como "bebês chiadores", uma categoria definida de pacientes de importante preo-

25 cupação médica e, atualmente, identificada freqüentemente como de asmáticos incipientes ou em estágio precoce. (Por conveniência, esta condição asmática particular é referida como "síndrome do bebê chiador").

A eficácia profilática, no tratamento de asma, será evidenciada pela redução de freqüência ou gravidade da crise sintomática, por exemplo,

30 da crise asmática aguda ou crise broncoconstritora, melhora da função pulmonar ou da hiper-reatividade das vias aéreas. Este benefício poderá ainda ser evidenciado por redução da necessidade de outra terapia sintomática, ou

seja, terapia direcionada ou pretendida para restringir ou para abortar sintomática quando esta ocorrer, por exemplo, terapia antiinflamatória (por exemplo, com corticosteróide) ou broncodilatadora. O benefício profilático, em asma, pode ser especialmente evidente em pacientes com predisposição para "surto matinais". "Surto matinal" faz parte de uma síndrome asmática reconhecida, comum a um percentual relevante de pacientes asmáticos, e caracterizada por crise asmática no horário entre, por exemplo, 4 e 6 horas da manhã, ou seja, em horário normalmente bem distante de qualquer terapia previamente administrada para sintomas de asma.

10 Outras doenças ou condições inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, às quais a presente invenção pode ser aplicada incluem lesão pulmonar aguda (LPA), síndrome da angústia respiratória de adulto ou aguda (SARA), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença obstrutiva crônica das vias aéreas ou do pulmão, incluindo bronquite crônica e enfisema, bronquiectasia e exacerbação da hiper-reatividade de vias aéreas secundária à terapia com outro fármaco, especialmente outra terapia com fármaco inalável. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, às quais a presente invenção pode ser aplicada, incluem pneumoconiose (doença pulmonar inflamatória, geralmente ocupacional, freqüentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, quer crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeira) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e biossinose.

25 O medicamento da presente invenção pode conter adicionalmente um ou mais agentes co-terapêuticos, ingredientes ativos antiinflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes ou antitusígenos, especialmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, como aquelas mencionadas previamente no presente, por exemplo, como agentes que potencializam a ação terapêutica destes fármacos ou como meio para reduzir a dosagem exigida ou possíveis efeitos colaterais destes fármacos.

30 Agentes co-terapêuticos incluem agonistas de A_{2A}, antagonistas

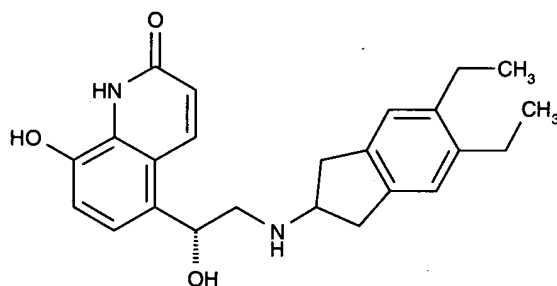
de A_{2B} , anti-histamínicos, agonistas de receptores beta-2-adrenérgicos, inibidores de caspase, antagonistas de LTB₄, antagonistas de LTD₄, inibidores de PDE₄, mucolíticos, inibidores de metaloproteinase de matriz (MMPi), leucotrienos, antibióticos, antineoplásicos, peptídeos, vacinas, nicotina, inibidores de elastase e cromoglicato sódico.

Agonistas adequados de A_{2A} incluem aqueles descritos em EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 e WO 04/046083.

Antagonistas adequados de A_{2B} incluem aqueles descritos em WO 02/42298 e WO 03/042214.

Substâncias farmacológicas anti-histamínicas adequadas incluem cloridrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetindena, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina e tefenadina, bem como aqueles descritos em WO 03/099807, WO 04/026841 e JP 2004107299.

Agonistas de receptores beta-2-adrenérgicos incluem albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol e, especialmente, formoterol, carmoterol, TA-2005, GSK159797 e sais farmacologicamente aceitáveis deste, e compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato) da fórmula I do WO 0075114, cujo documento é aqui incorporado por referência neste pedido, de preferência, compostos dos Exemplos do mesmo, especialmente um composto da fórmula



e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, bem como compostos (na forma livre ou de sal ou de solvato) da fórmula I do WO 04/16601, e também compostos das patentes EP 147719, EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083 , WO 04/80964, EP1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 e WO 05/07908.

15 Inibidores adequados da caspase, incluindo inibidores da enzima conversora P interleucina-I (ICE), incluem aqueles descritos em CA 2109646, GB 2,278,276, EP 519748, EP 547 699, EP 590 650, EP 628550, EP 644 197, EP 644198, US 5411985, US 5416013, US 5430128, US 5434248, US 5565430, US 5585357, US 5656627, US 5677283, US 20 6054487, US 6531474, US 20030096737, WO 93/05071, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 94/00154, WO 94/03480, WO 94/21673, WO 95/05152, WO 95/35308, WO 97/22618, WO 97/22619, WO 98/10778, WO 98/11109, WO 98/11129, WO 98/41232, WO 99/06367, WO 99/65451, WO 01/119373 e WO 03/32918.

25 Antagonistas adequados de LTB₄ incluem LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 e aqueles descritos em US 5451700 e WO 04/108720.

Antagonistas adequados de LTD₄ incluem montelukast e zafirlu-

kast.

Inibidores adequados de PDE4 incluem inibidores de PDE4 como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark) e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 e WO 05/090345.

Embora (A), o sal de glicopirrônio, seja um agente antimuscarínico, o medicamento da presente invenção inclui, opcionalmente, um ou mais outros agentes antimuscarínicos como brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio, CHF 4226 (Chiesi) ou aqueles descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285 e WO 05/077361.

Embora (B), furoato de mometasona, seja um esteróide, o medicamento da presente invenção inclui, opcionalmente, um ou mais outros esteróides, por exemplo, glicocorticosteróides como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou esteróides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO

03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920, ou agonistas de receptores de glicocorticóide não esteroideal, como aqueles descritos em DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, 5 WO 04/19935, WO 04/26248 e WO 05/05452.

EXEMPLOS

A invenção é ilustrada pelos Exemplos a seguir, nos quais, partes são expressas em peso, a não ser que afirmado de outra forma.

10 Nos exemplos, glicopirrolato está sob forma de racemato, disponível no mercado, porém pode ser preparado empregando os procedimentos descritos em US 2956062. Furoato de mometasona é preparado empregando os procedimentos descritos em US 4472393.

EXEMPLO 1

15 Uma composição em aerossol, adequada para liberação da bomba de um dispositivo inalador dosimetrado, é preparada pela mistura dos ingredientes listados na Tabela 1 abaixo. Glicopirrolato e furoato de mometasona são moídos até atingirem diâmetro médio de partícula de 1-5 µm.

TABELA 1

Ingrediente	% em peso
Glicopirrolato	0,012
Furoato de mometasona	0,250
Etanol (absoluto)	2,500
Ácido oléico	0,05
HFA 227	60,718
HFA134a	36,470

EXEMPLO 2

20 Um pó seco adequado para liberação do reservatório do inalador de dose múltipla, descrito em WO97/20589, é preparado pela mistura dos ingredientes listados na Tabela 1 abaixo. Glicopirrolato e furoato de mometasona são moídos até atingirem diâmetro médio de partícula de 1-5 µm. A lactose monohidratada possui diâmetro de partícula abaixo de 300 µm.

TABELA 2

Ingrediente	% em peso
Glicopirrolato	0,5
Furoato de mometasona	5,00
Lactose monohidratada	94,50

EXEMPLO 3

Um pó seco adequado para liberação do reservatório do inalador de dose múltipla, descrito em WO97/20589, é preparado pela mistura de 32 partes de glicopirrolato, triturado até atingir diâmetro médio de partícula de 1-5 μm em moinho a jato de ar, 250 partes de furoato de mometasona, igualmente triturado até atingir diâmetro médio de partícula de 1-5 μm , e 4720 partes de lactose monohidratada com diâmetro de partícula abaixo de 300 μm .

10 **EXEMPLOS 4 - 92**

O Exemplo 3 é repetido, porém utilizando as quantidades dos ingredientes, apresentadas na Tabela 3 abaixo, em vez de as quantidades utilizadas naquele Exemplo:

TABELA 3

Exemplo	Glicopirrolato (Partes)	Furoato de mometasona (Partes)	Lactose monohidratada (Partes)
4	25	50	4925
5	25	100	4875
6	25	150	4825
7	25	200	4775
8	12	50	4938
9	12	100	4888
10	12	150	4838
11	12	200	4788
12	12	250	4738
13	50	50	4900
14	50	100	4850
15	50	150	4800
16	50	200	4750
17	50	250	4700
18	100	50	4850

19	100	100	4800
20	100	150	4750
21	100	200	4700
22	100	250	4650
23	200	50	4750
24	200	100	4700
25	200	150	4650
26	200	200	4600
27	200	250	4550
28	400	50	4550
29	400	100	4500
30	400	150	4450
31	400	200	4400
32	400	250	4350
33	12	50	9938
34	12	100	9888
35	12	150	9838
36	12	200	9788
37	12	250	9738
38	25	50	9925
39	25	100	9875
40	25	150	9825
41	25	200	9775
42	25	250	9725
43	50	50	9900
44	50	100	9850
45	50	150	9800
46	50	200	9750
47	50	250	9700
48	100	50	9850
49	100	100	9800
50	100	150	9750
51	100	200	9700
52	100	250	9650
53	200	50	9750
54	200	100	9700
55	200	150	9650
56	200	200	9600
57	200	250	9550
58	400	50	9550

59	400	100	9500
60	400	150	9450
61	400	200	9400
62	400	250	9350
63	12	50	14938
64	12	100	14888
65	12	150	14838
66	12	200	14788
67	12	250	14738
68	25	50	14925
69	25	100	14875
70	25	150	14825
71	25	200	14775
72	25	250	14725
73	50	50	14900
74	50	100	14850
75	50	150	14800
76	50	200	14750
77	50	250	14700
78	100	50	14850
79	100	100	14800
80	100	150	14750
81	100	200	14700
82	100	250	14650
83	200	50	14750
84	200	100	14700
85	200	150	14650
86	200	200	14600
87	200	250	14550
88	400	50	14550
89	400	100	14500
90	400	150	14450
91	400	200	14400
92	400	250	14350

EXEMPLOS 93 - 181

O Exemplo 3 é repetido, porém utilizando as quantidades dos ingredientes, apresentadas na Tabela 3, em vez de as quantidades utilizadas naquele Exemplo, porém, contendo também 0,5% de estearato de magnésio, em peso.

EXEMPLOS 182 - 270

O Exemplo 3 é repetido, porém utilizando as quantidades dos ingredientes, apresentadas na Tabela 3, em vez de as quantidades utilizadas naquele Exemplo, porém, contendo também 1,0% de estearato de magnésio, em peso.

EXEMPLO 271

São preparadas cápsulas de gelatina, adequadas para uso em inalador de pó em cápsula, como aquele descrito em US3991761. Cada cápsula contém pó seco obtido pela mistura de 30 µg de glicopirrolato, triturado em moinho a jato de ar até atingir diâmetro médio de partícula de 1 a 5 µm, 250 µg de furoato de mometasona, igualmente triturado até atingir diâmetro médio de partícula de 1 a 5 µm e 24738 µg de lactose monohidratada com diâmetro de partícula abaixo de 300 µm.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento compreendendo, separadamente ou em conjunto, (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona para administração simultânea, seqüenciada ou separada no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.
2. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, sendo este uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de quantidades efetivas de (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona, opcionalmente juntos a, pelo menos, um veículo farmaceuticamente aceitável.
3. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o sal de glicopirrônio é um racemato ou uma mistura de diastereômeros.
4. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o sal de glicopirrônio é um único enantiômero.
5. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o sal de glicopirrônio é o brometo de glicopirrônio.
6. Medicamento de acordo com a reivindicação 4, em que o sal de glicopirrônio é o brometo de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio ou brometo de (3R,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenil)óxi]-1,1-dimetilpirrônico.
7. Medicamento de acordo com a reivindicação 3, em que o sal de glicopirrônio é o brometo de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.
8. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação precedente, sendo este sob forma inalável e sendo
- (i) um aerossol compreendendo uma mistura de (A) e (B), dissolvida ou dispersa em propelente;
- (ii) uma combinação de um aerossol contendo (A) em solução ou disperso em propelente com um aerossol contendo (B) em solução ou disperso em propelente;
- (iii) uma composição para nebulização, compreendendo (A) e (B), dispersos em meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico; ou
- (iv) uma combinação de (A), disperso em meio aquoso, orgânico

ou aquoso/orgânico, com (B), disperso em meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico.

9. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, em que (A) e (B) estão presentes sob forma inalável em pó seco, compreendendo (A) e (B) finamente repartidos, opcionalmente juntos a, pelo menos, um veículo particulado farmacologicamente aceitável.

10. Medicamento de acordo com a reivindicação 8 ou 9, em que (A) e (B) possuem, em média, diâmetro de partícula de até 10 μm .

11. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, sendo este um pó seco em cápsula, a cápsula contendo uma dose unitária de (A), uma dose unitária de (B) e um veículo farmacologicamente aceitável em uma quantidade que leve ao peso total de pó seco por cápsula para entre 5 mg e 50 mg; ou

um aerossol compreendendo (A) e (B) em um propelente, opcionalmente juntos com um tensoativo e/ou um agente de diluição e/ou um co-solvente, adequado para administração a partir de inalador dosimetrado, adaptado para liberar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A) e uma dose unitária de (B), ou uma fração conhecida de uma dose unitária de (A) e uma fração conhecida de uma dose unitária de (B), por acionamento.

12. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a relação de peso de (A) para (B) é de 2:1 a 1:2000.

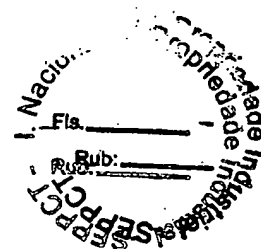
13. O uso de (A), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5 e 6, e de (B) furoato de mometasona no preparo de um medicamento para terapia combinada por administração simultânea, sequenciada ou separada de (A) e (B), no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

14. O uso de (A), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6 e 7, e de (B) furoato de mometasona no preparo de um medicamento para terapia combinada por administração simultânea, sequenciada ou separada de (A) e (B), no tratamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

15. Kit farmacêutico compreendendo (A), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, 5, 6 e 7, e (B), furoato de mometasona, em formas de dose unitária separadas, as referidas formas sendo adequadas para administração de (A) e (B) em quantidades efetivas, juntamente com um ou mais dispositivos inaladores para administração de (A) e (B).

16. Medicamento compreendendo, separadamente ou junto, (A) um sal de glicopirrônio e (B) furoato de mometasona para administração simultânea, seqüenciada ou separada, no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, substancialmente conforme descrito, neste pedido, em referência a qualquer um dos Exemplos.

PI 0618807-9



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS ORGÂNICOS COMPREENDENDO SAL DE GLICOPIRRÔNIO"**.

A presente invenção refere-se a medicamentos compreendendo

- 5 (A) um agente antimuscarínico e (B) um corticosteróide para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.