



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

(21) **PI0610551-3 A2**

(22) Data de Depósito: 12/04/2006
(43) Data da Publicação: 06/07/2010
(RPI 2061)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 277/08
C07C 279/18
A61K 9/19
A61K 31/24

(54) Título: **COMPOSTOS ORGÂNICOS**

(30) Prioridade Unionista: 14/04/2005 GB 05 07577,5

(73) Titular(es): IRM LLC, NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Darren Mark Legrand, David C. Tully, Dilraj Singh, Henry Luke Danahay, Janet Catherine Mass, Jean-Louis Reber, Jennifer Leslie Harris, Juergen Roettele, Silvia Heuerding, Stéphanie Monnier

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006003387 de 12/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/108643 de 19/10/2006

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a novas formas de sais farmacologicamente aceitáveis de camostatato, processos para liofilização, formulações de gosto mascarado, formulações de nebulização e o uso de cada um dos precedentes no tratamento de doenças respiratórias, particularmente fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, sais, formulações e processos e seu uso como farmacêuticos.

5 A invenção provê, em um aspecto, o uso de um inibidor de serina protease para a preparação de um fármaco para tratamento de uma doença mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP). A doença é preferivelmente uma doença respiratória, especialmente uma selecionada entre fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

10 Exemplos de serina proteases adequadas, cujos inibidores estão envolvidos nos usos da presente invenção, incluem tripsina, matriptase, prostasina (PRSS8), plasmina, tPA, uPA, Xa, IXa, trombina, fator tissular, fatores de complemento, triptase, HNE, calicreína (plasma e tecido), matriptase e TRMPSS 3 e 4.

15 Assim, como um primeiro aspecto, a invenção provê o uso de um inibidor de serina protease, por exemplo, um inibidor de uma serina protease selecionada entre tripsina, matriptase, prostasina (PRSS8), plasmina, tPA, uPA, Xa, IXa, trombina, fator tissular, fatores de complemento, triptase, HNE, calicreína (plasma e tecido), matriptase e TRMPSS 3 e 4, na fabricação
20 ção de fármaco para tratamento de doença mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP), por exemplo de uma doença respiratória, especialmente fibrose cística ou COPD.

Como outro aspecto da presente invenção, a invenção provê o uso de um inibidor de fator Xa na fabricação de um fármaco para tratamento
25 de uma doença mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP), por exemplo, a doença respiratória, especialmente fibrose cística ou COPD.

Inibidores de fator Xa adequados para uso na presente invenção incluem fondaparín sódico, rivaroxaban, idrapainux sódico, apixaban e otamixaban e os compostos especificamente e geralmente descritos em US
30 6.469.036, particularmente RWJ-58643 (J&J), US 6.022.861, US 6.211.154, particularmente MLN-1021 (Millenium), FR2773804, por exemplo SR123781

(Sanofi-Aventis), DE19829964, por exemplo tanogitran, US 6.469.026, WO0001704, por exemplo BIBR-1109 (Boehringer Ingelheim), DE19829964, por exemplo BIBT-0871, BIBT-1011 e BIBT-0932CL (Boehringer Ingelheim) e DE19816983. Outros inibidores de fator Xa para uso na presente invenção
5 incluem os compostos especificamente descritos no documento Expert Opin. Ther. Patents (2006) 16(2):119-145, por exemplo DX-9065a, DPC-423, Razaxaban, BAY59-7938 e compostos números 5-153.

Como outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de um inibidor de trombina na fabricação de fármaco para tratamento de doença mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP), por exemplo, uma doença respiratória, principalmente fibrose cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Inibidores de trombina adequados para uso na presente invenção incluem argatroban, glicirrizina (Ligand), odiparcil, corthrombin, os compostos especificamente e geralmente descritos em US
10 5.523.308 (J&J), WO9102750, por exemplo, Hirulog-1 (Biogen), DE19706229, por exemplo, dabigatran e etexilato de dabigatran, AU8551553, por exemplo, sulfato hidratada de efegatrana, WO9311152, por exemplo, inogatrana, US2003134801, por exemplo, LB-30870 (LG Chem), Org42675 (Akzo Nobel), EP559046, por exemplo, napsagatrana,
15 WO0170736, por exemplo, SSR-182289, EP615978, por exemplo, S-18326 (Servier), WO9513274, por exemplo, UK-156406 (Pfizer), EP0918768, por exemplo, AT-1362 (C&C Research Labs), WO0055156, por exemplo, AT-1459 (C&C Research Labs), JP1999502203, por exemplo, BCH-2763 (Nat Res Council of Canada), EP623596, por exemplo, BMS-189090 (BMS),
20 CA2151412, por exemplo, BMS-191032 (BMS), US 5.037.819, por exemplo, BMY-43392-1 (BMS), GB2312674, por exemplo, CGH-1484A (Novartis), EP739886, por exemplo, CI-1028, LB-30057 e PD-172524 (LG Chem), DE4115468, por exemplo, CRC-220 (Dade Behring Marburg), AU8817332, por exemplo, DuP-714 (BMS), JP96333287, por exemplo F-1070 (Fuji Yaku-
25 hin), WO9701338, por exemplo L-373890, L-374087 e L-375052 (Merck), WO9740024, por exemplo L-375378 (Merck), WO9842342, por exemplo L-376062 (Merck), WO0251824, por exemplo LK-658 e LK-732 (Lek),
30

WO9705160, por exemplo LR-D/009 (Guidotti), EP479489, por exemplo LY-293435 (Lilly), AU8945880, por exemplo MDL-28050 (Sanofi Aventis), EP195212, por exemplo MDL-73756 (Sanofi Aventis), AU9059742, por exemplo MDL-74063 (Sanofi Aventis), JP90289598, por exemplo Cyclotheonamide A, WO9965934, por exemplo NAPAP-PS (Organon), EO858464, por exemplo Org-37432 (Organon), WO9847876, por exemplo Org-37476 (Organon), WO9807308, por exemplo Org-39430 (Organon), EP217286, por exemplo OS-396, CA2152205, por exemplo S-30266 (Adir), EP792883, por exemplo S-31214 e S-31922 (Servier), EP471651, por exemplo SDZ-217766 e SDZ-MTH-958 (Novartis), WO9513274, por exemplo, UK-179094 (Pfizer), WO9716444, por exemplo, UK-285954 (Pfizer), WO9801428, por exemplo, XU-817 (BMS), JP96020597, US5510369, WO9736580, WO9847876, WO9847876, WO9746553, WO9842342, WO9746553, EP863755, US5891909, WO9915169, EP0815103, US6117888, WO0075134, WO0075134, WO0138323, EP0944590, WO0264140, EP1117660, EP0944590 e EP0944590.

Como outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de um inibidor de triptase na fabricação de um fármaco para tratamento de doença mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP), por exemplo, uma doença respiratória, especialmente fibrose cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Inibidores de triptase de mastócito adequados para uso na presente invenção incluem os compostos especificamente e geralmente descritos em WO9420527, particularmente APC-366 (Celera), e os compostos APC-2059 (Bayer), AVE-8923 (Sanofi-Aventis), MOL-6131 (Molecumetics) e M-58539 (Mochida).

Como outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de um inibidor de calicreína na fabricação de um fármaco para tratamento de doença mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP), por exemplo, uma doença respiratória, especialmente fibrose cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Inibidores de calicreína adequados para uso na presente invenção incluem cetraxato e ecalantida.

Como outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de

um inibidor de tripsina na fabricação de um fármaco para tratamento de doença, mediado por inibição de uma protease ativadora de canal (CAP), por exemplo, uma doença respiratória, especialmente fibrose cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Inibidores de tripsina adequados para uso na presente invenção incluem mesilato de patamostat e os compostos geralmente ou especificamente descritos em US 6.469.036, por exemplo, RWJ-58643 (J&J), EP556024, por exemplo, TO-195 (Torii), US 6.469.036, por exemplo, RWJ-56423 (Ortho-McNeil), JP96020570, por exemplo, TT-S24 (Teikoko Chemical), EP588655 e WO0181314.

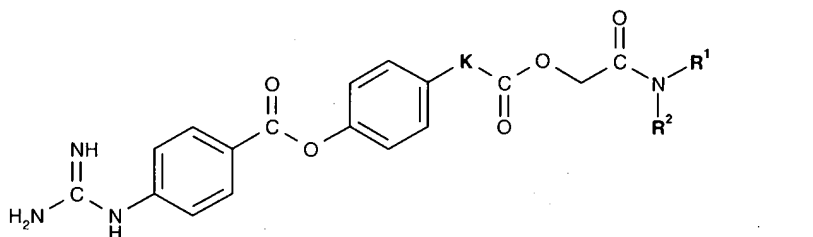
10 O inibidor de serina protease da presente invenção é preferivelmente um inibidor de serina protease similar à tripsina como um inibidor de tripsina, matriptase ou prostasina (PRSS8).

Prostasina é uma serina protease similar à tripsina que está presente em vários tecidos de mamíferos. É uma protease ancorada em membrana que é expressa na membrana extracelular de células, mas que pode também ser secretada em fluidos corporais como sêmen, urina e líquido superficial de vias aéreas. Prostasina, juntamente com proteases como matriptase, mCAP2, mCAP3, tripsina e elastase neutrofílica, pode estimular a atividade do canal epitelial de sódio sensível à amilorida (ENaC). Inibir estas enzimas pode induzir mudanças no transporte epitelial de íons e, portanto na homeostase de fluido através de membranas epiteliais. Por exemplo, inibição de CAP no rim é considerada promotora de diurese, ao passo que inibição de CAP nas vias aéreas promove a liberação de muco e esputo no pulmão. Inibição de CAP no rim pode, portanto, ser usada terapeuticamente para tratar hipertensão. Inibição de CAP nas vias aéreas evita a estagnação de secreções respiratórias que tende a tornar os pacientes vulneráveis a infecções bacterianas secundárias.

25 Inibidores de proteases ativadoras de canal são compostos que inibem a atividade de proteases que estimulam a atividade de canais de íons, especialmente do canal epitelial de sódio. Como outro aspecto da presente invenção, é provido o uso de inibidores de proteases ativadoras de canal que são inibidores de serina proteases como antipain, aprotinin, ben-

zamidina, camostato, gabexato, leupeptin, nafamostat, pepstatin A, ribavirin, sepimostat e ulinastatin, para uso no tratamento de doença respiratória, especialmente fibrose cística ou COPD. Inibidores de serina protease preferidos são inibidores sintéticos de serina proteases similares á tripsina, especialmente camostato, gabexato, nafamostat e sepimostat.

A invenção provê, em outro aspecto, uso de um composto de fórmula I



na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável para a preparação de um fármaco para tratamento de uma doença, mediado por inibição de uma protease ativadora de canal, em que R^1 e R^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam hidrogênio ou C_1 - C_3 -alquila; e K é uma ligação covalente carbono-a-carbono, um grupo metileno, um grupo etileno ou um grupo vinileno. " C_1 - C_3 -alquila" é aqui usado para denotar alquila de cadeia reta ou ramificada contendo um a três átomos de carbono.

Dependendo da natureza das variáveis, do correspondente número de centros de assimetria e também dos materiais de partida e processos escolhidos, os compostos de fórmula I podem ser obtidos na forma de misturas de estereoisômeros, por exemplo, misturas de diastereoisômeros ou misturas de enantiômeros, como racematos, ou possivelmente também na forma de estereoisômeros puros. Misturas de diastereoisômeros obteníveis de acordo com o processo ou por algum outro método podem ser separadas de maneira usual em misturas de enantiômeros, por exemplo, racematos, ou em diastereoisômeros individuais, por exemplo, com base em diferenças físico-químicas entre os constituintes por processos conhecidos de cristalização fracionada, destilação e/ou cromatografia. Vantajosamente o isômero mais ativo é isolado.

Os compostos representados pela fórmula I são capazes de formar sais de adição ácida, particularmente sais de adição ácida farmaceu-

ticamente aceitáveis. Os sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula I incluem os de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos alifáticos monocarboxílicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico e ácido butírico, 5 hidróxi ácidos alifáticos como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos como ácido maléico ou ácido succínico, ácidos aromáticos carboxílicos, como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, 10 ácido difenilacético, ácido *para*-bifenil benzóico ou ácido trifenilacético, hidróxi ácidos aromáticos como ácido o-hidróxi-benzóico, ácido p-hidróxi-benzóico, ácido 1-hidróxinaftaleno-2-carboxílico, ácido 3-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico, ácidos cinâmicos como ácido 3-(2-naftalenil)propenóico, ácido *para*-metóxi cinâmico ou ácido *para*-metil cinâmico, e ácidos sulfônicos como 15 ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I por procedimentos de formação de sal conhecidos. Sais de adição ácida preferidos incluem sais com ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, bromídrico, nítrico, acético, láctico, oxálico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, benzenossulfônico, 20 toluenossulfônico ou metanossulfônico.

Compostos de fórmula I em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável são preparados usando o método descrito na especificação de patente US 4.021.472, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência.

Compostos de fórmula I adequados para uso na presente invenção 25 incluem:

- N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-hidróxibenzoato;
- N-Metilcarbamoilmetil-p-hidróxibenzoato;
- N,N-Di-n-propylcarbamoilmetil-p-hidróxibenzoato;
- N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-hidróxifenilacetato;
- 30 N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-hidróxicinamato;
- N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-hidróxifenilpropionato;
- N-Metilcarbamoilmetil-p-hidróxifenilacetato;

Carbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)benzoato (especialmente o sal mesilato);

N-Metilcarbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)benzoato (especialmente o sal mesilato);

5 N,N-Di-n-propilcarbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)benzoato (especialmente o sal tosionato);

N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)fenilacetato (especialmente o sal mesilato);

10 N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)-cinamato (especialmente o sal mesilato);

N,N-Dimetilcarbamoilmetil-p-(p-guanidina-benzoilóxi)fenilpropionato (especialmente o sal mesilato); e

N-Metilcarbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)fenilacetato (especialmente o sal mesilato).

15 Um composto especialmente preferido de fórmula I é N,N-dimetil-carbamoilmetil-p-(p-guanidinobenzoilóxi)fenilacetato, que tem o nome não-proprietário de camostato. Mesilato de camostato (Foipan[®]) é uma forma particularmente preferida de camostato e é um conhecido inibidor de serina protease similar à tripsina que tem sido usado para tratar sintomas agudos de pancreatite crônica. Este composto é preparado usando o método descrito no Exemplo 13 da especificação de patente US 4.021.472.

20

Como outro aspecto da presente invenção, é provido um sal de camostato, particularmente para uso na presente invenção, preferivelmente para o tratamento de uma doença respiratória, particularmente fibrose cística ou COPD, sendo que o sal é obtido de um ácido selecionado entre acético, 25 adípico, galactárico, glutárico, glicólico, hipúrico, fosfórico, succínico, tartárico, esteárico e ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ou uma forma solvato, particularmente hidrato dos mesmos. Um sal de camostato preferido, de acordo com ainda outro aspecto da invenção, é selecionado entre hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de 30 camostato, hidrogenotartarato hemiidratado de camostato, glicolato de camostato, glicolato hemiidratado de camostato, hipurato de camostato, 1-

hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato e glutarato de camostato. Os sais preferidos têm diferentes formas cristalinas e propriedades físico-químicas como ponto de fusão, morfologia etc., podendo apresentar propriedades superiores, por exemplo, quanto a solubilidade, biodisponibilidade, estabilidade e manuseio. Os sais podem também apresentar menor propensão para irritação no local da ação. Como outro aspecto, é provido a utilização dos sais de camostato acima mencionados nos usos, combinações e formulações da presente invenção.

Como ainda outro aspecto da presente invenção, os inventores descobriram uma nova forma de camostato base livre (chamada Forma II), caracterizada nos Exemplos que seguem, formada equilibrando camostato em etanol/ água (1/1) a 25°C. A nova forma de camostato pode apresentar propriedades superiores, por exemplo, de solubilidade, biodisponibilidade, estabilidade e manuseio. Assim, é provido o uso de camostato base forma II nos usos, combinações e formulações da presente invenção.

A invenção provê, em outro aspecto, um método para tratar uma doença, mediado por inibição de uma protease ativadora de canal em um paciente, particularmente um paciente humano, com necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao referido paciente um montante eficaz de um inibidor de serina protease, especialmente um composto de fórmula I como acima definido. O inibidor de serina protease é preferivelmente um inibidor sintético de serina protease similar à tripsina, especialmente um inibidor de prostasina como camostato, ou um sal adequado do mesmo.

O tratamento de doenças mediado por inibição de uma protease ativadora de canal de acordo com a invenção pode ser profilático ou sintomático.

De acordo com um aspecto da presente invenção, os compostos, sais e formulações da invenção podem ser usados para o tratamento de doenças mediado por inibição de uma protease ativadora de canal, especialmente por uma serina protease similar à tripsina, como prostasina. Tais doenças incluem doenças associadas com a regulação de volumes de fluido através de membranas epiteliais. Por exemplo, o volume de líquido superfi-

cial de via aérea é um regulador importante de depuração mucociliar e a manutenção da saúde pulmonar. A inibição de uma protease ativadora de canal promoverá acumulação de fluido no lado da mucosa do epitélio de via aérea promovendo assim depuração de muco e evitando a acumulação de muco e esputo em tecidos respiratórios (incluindo vias aéreas pulmonares). Tais doenças incluem doenças respiratórias como fibrose cística, discinesia ciliar primária, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma, infecções do trato respiratório (agudas e crônicas; virais e bacteriais, por exemplo, tosse e resfriado comum) e carcinoma pulmonar. Doenças medicadas por inibição de proteases ativadoras de canal incluem também doenças não respiratórias associadas com regulação anormal de fluido através de um epitélio, talvez envolvendo fisiologia anormal de líquidos protetores superficiais em sua superfície, por exemplo, xerostomia (boca seca) ou ceratoconjuntivite (síndrome de olho seco). Além disso, regulação por CAP de ENaC no rim poderia ser usada para promover diurese e assim induzir um efeito hipotensivo. Os compostos para uso na presente invenção podem também ser úteis para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca e doenças associadas com hipertensão ou insuficiência cardíaca.

Os compostos para uso na presente invenção podem também ser úteis para o tratamento de doenças do trato respiratório superior como sinusite ou rinite alérgica.

Doença pulmonar obstrutiva crônica inclui bronquite crônica ou dispnéia associada com a mesma, enfisema, bem como exacerbação de hiper-reatividade de vias aéreas em decorrência de outra terapia com fármaco, em particular outra terapia com fármaco inalado. A invenção é também aplicável a tratamento de bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupal, crônica ou fitinóide.

Asma inclui tanto asma intrínseca (não alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional, e asma induzida após infecção bacteriana. Tratamento de asma é também para ser entendido como abrangendo tratamento de pacientes, por exemplo de menos de 4 ou 5

anos de idade, apresentando sintomas de respiração sibilante e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças com chiado", uma categoria estabelecida de pacientes de interesse médico importante e atualmente frequentemente identificados como asmáticos incipientes ou de fase inicial. (Por conveniência esta condição asmática particular é designada como "síndrome de criança com chiado") .

A adequação de um inibidor de protease ativadora de canal, como um inibidor de prostasina, para o tratamento de uma doença medicada por inibição de uma protease ativadora de canal, pode ser testada determinando o efeito inibidor do inibidor de protease ativadora de canal sobre: (1) a protease ativadora de canal nativa, isolada, purificada ou recombinante usando um formato adequado de ensaio bioquímico com o método descrito em Shipway et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 324(2):953-63), e/ou (2) a função canal de íons / transporte de íons em células isoladas ou epitélios confluentes adequados usando os métodos descritos em Bridges et al., *American Journal of Physiology Lung Cell Molecular Physiology* 2001;281(1):L16-23) e Donaldson et al., *Journal of Biological Chemistry* 2002;277(10):8338-45).

Inibidores de protease ativadora de canal, incluindo os compostos de fórmula I e especialmente camostato ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como mesilato ou as formas cristalinas de sal já mencionadas, são também úteis como agentes co-terapêuticos para uso em combinação com outros fármacos como fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos ou antitussígenos, particularmente para o tratamento de fibrose cística ou doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas como as já mencionadas, por exemplo como potenciadores de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir as dosagens necessárias ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos.

Um composto para uso na presente invenção pode ser misturado com outro fármaco em uma composição farmacêutica ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente ou depois do outro fármaco.

A invenção inclui assim uma combinação de inibidor de protease ativadora de canal, preferivelmente camostato ou um sal adequado do mesmo com um fármaco antiinflamatório, broncodilatador, anti-histamínico ou antitussígeno, antibiótico ou DNase, estando ou não o referido inibidor de protease ativadora de canal e o referido fármaco na mesma composição farmacêutica.

Fármacos antiinflamatórios adequados incluem esteróides, em particular glicocorticosteróides como budesonida, dipropionato de beclame-
 10 tasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou esteróides descritos nos pedidos de patente internacional WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente os 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; agonistas de receptor não-esteróide de glicocorti-
 15 cóide, como os 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, WO 04/19935 e WO 04/26248; antagonistas de LTD4 como montelukast e zafirlukast; PDE4 inibidores como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A
 20 (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), e os descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO
 25 93/19751, WO 98/18796, WO 99 / 16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, 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
 30 e WO 04/037805; e antagonistas de receptor de adenosina A_{2B} como os descritos em WO 02/42298.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem agonistas de

receptor beta-2 adrenérgico como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol, carmoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e compostos (em forma livre ou de sal ou de solvato) de fórmula I de WO 00/75114, que é

5 aqui incorporado por referência, preferivelmente compostos dos Exemplos dos mesmos, especialmente um composto (5-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, bem como compostos (em forma livre ou de sal ou de solvato) de fórmula I de WO 04/16601, e também compostos de EP

10 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, 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,

15 WO 04/45618 WO 04/46083 e WO 04/80964.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem também agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, mas também os descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO

20 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 e WO 04/05285.

Fármacos duais antiinflamatórios e broncodilatadores adequados incluem agonistas de receptores beta-2 adrenérgicos / antagonistas muscarínicos duais como os descritos em US 2004/0167167, WO 04/74246

25 e WO 04/74812.

Fármacos anti-histamínicos adequados incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina bem como os

30 descritos em JP 2004107299, WO 03/099807 e WO 04/026841.

Antibióticos adequados incluem macrolídeos, por exemplo, tobramicina (TOBI®).

Fármacos DNase adequados incluem dornase alfa (Pulmozyme®), uma solução altamente purificada de desoxirribonuclease I recombinante humana (rhDNase), que cliva seletivamente DNA. Dornase alfa é usado para tratar fibrose cística.

5 Outras combinações adequadas com fármacos antiinflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5 como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-
10 55700 e SCH-D, antagonistas Takeda como cloreto de N-[[4-[[[6,7-diidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetraidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), e antagonistas CCR-5 descritos em US 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicação 8), WO 00/66559 (particularmente reivindica-
15 ção 9), WO 04/018425 e WO 04/026873.

Camostato e sais adequados e os compostos, sais e formulações para uso na presente invenção podem também ser combinados com osmólitos inalados, como salina hipertônica, manitol ou dextrano.

Os compostos para uso na presente invenção podem também
20 ser combinados com antagonistas ou agonistas de receptor P2Y2, ativadores de CLC2 (canal de cloreto), inibidores de ENaC (canal de sódio epitelial) ou inibidores de PDE-5 (fosfodiesterase tipo 5).

Os compostos, sais e formulações para uso na presente invenção podem também ser combinados com um NSAID (fármaco antiinflamatório não esteróide), como ibuprofeno.
25

No tratamento de uma doença mediado por inibição de prostasi-
na de acordo com a invenção, um inibidor de protease ativadora de canal, incluindo um composto I, particularmente camostato, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, pode ser administrado por qual-
30 quer via adequada, por exemplo, oralmente, por exemplo, em forma de comprimido, cápsula ou líquido, parenteralmente, por exemplo em forma de uma solução ou suspensão injetável, ou intranasalmente, por exemplo, em

forma de um aerossol ou outra formulação atomizável usando um dispositivo apropriado de aplicação intranasal, por exemplo um pulverizador nasal como os conhecidos na técnica, ou por inalação, que é preferida, especialmente para uso com um nebulizador.

- 5 O inibidor de protease ativadora de canal pode ser administrado em uma composição farmacêutica juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Tais composições podem ser, por exemplo, pós secos, comprimidos, cápsulas e líquidos, mas também soluções de injeção, soluções de infusão ou pós de inalação, aquosos e baseados em propelente, soluções ou suspensões, que podem ser preparados usando outros ingredientes de formulação e técnicas conhecidas na técnica.

- 15 A dosagem do inibidor de protease ativadora de canal em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável pode depender de vários fatores, como da atividade e duração de ação do ingrediente ativo, da severidade da condição a ser tratada, do modo de administração, da espécie, sexo, origem étnica, idade e peso do paciente e/ou de sua condição individual. Em um caso normal a dose diária para administração, por exemplo, administração oral, a um animal de sangue quente, particularmente um ser humano, pesando cerca de 75 kg é estimada ser de aproximadamente 0,7
- 20 mg a aproximadamente 1400 mg, especialmente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg. Essa dose pode ser administrada, por exemplo, como dose única ou em várias doses parciais de, por exemplo, 5 a 200 mg.

- 25 Quando a composição consiste em uma formulação em aerossol, ela contém preferivelmente, por exemplo, um propelente hidro-flúor-alcano (HFA) como HFA134a ou HFA227 ou uma mistura dos mesmos, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na técnica como etanol (até 20% em peso), e/ou um ou mais tensoativos como ácido oléico ou trio-leato de sorbitano, e/ou uma ou mais agentes de enchimento como lactose. Quando a composição consiste em formulação em pó seco, ela contém pre-
- 30 ferivelmente, por exemplo, o inibidor de protease ativadora de canal tendo um diâmetro de partícula de até 10 microns, opcionalmente juntamente com um diluente ou veículo, como lactose, com a desejada distribuição de tama-

nho de partícula e um composto que ajude a prevenir a deterioração de desempenho do produto devido à umidade, por exemplo, estearato de magnésio. Quando a composição consiste em uma formulação de nebulização, ela contém preferivelmente, por exemplo, o inibidor de protease ativadora de canal dissolvido, ou suspenso, em um veículo contendo água, um co-solvente como etanol ou propileno glicol e um estabilizador, que pode ser um tensoativo.

A invenção inclui (A) um composto de fórmula I, especialmente camostato, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em forma inalável, por exemplo em um aerossol ou outra composição atomizável ou em um particulado inalável, por exemplo, micronizado, (B) um fármaco inalável contendo um composto de fórmula I em forma inalável; (C) um produto farmacêutico contendo um composto de fórmula I em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um composto de fórmula I em forma inalável.

Em outro modo de realização, a administração por inalação é feita em forma de pó. O ingrediente ativo pode ser usado como um pó com um tamanho de partícula de 0,5 a 10 micrometros, preferivelmente 0,5-5 micrometros que pode ser produzido por uma variedade de técnicas convencionais, tais como moagem por jato de ar, secagem por pulverização, precipitação em solvente, e similares. Um procedimento de formulação muito usado consiste em misturar as partículas finas do fármaco com um pó grosso de agente de enchimento com um tamanho de partícula de 10 a 500µm. O agente de enchimento é selecionado entre sacarídeos, preferivelmente lactose, sacarose, glicose, galactose, frutose, trealose e rafinose, muito preferivelmente lactose. Preferivelmente o tamanho de partícula do pó sólido finamente dividido deve por razões fisiológicas ser inferior a 25 microns e mais preferivelmente inferior a cerca de 10 microns em diâmetro. O tamanho de partícula do pó para terapia por inalação deve preferivelmente ficar na faixa de 2 a 10 microns.

Outros modos de realização da presente invenção incluem formulações de aerossol que compreendem o ingrediente ativo suspenso ou

dissolvido em um aerossol propelente adequado, como um clorofluorocarbono (CFC) ou um hidrofluorocarbono (HFC). Propelentes CFC adequados incluem tricloromonofluorometano (propelente 11), diclorotetrafluorometano (propelente 114), e diclorodifluorometano (propelente 12). Propelentes HFC adequados incluem tetrafluoroetano (HFC-134a) e heptafluoropropano (HFC-227). O propelente constitui de 40 a 90% em peso do total da composição para inalação. Outro propelente adequado é etanol. Preferivelmente, para incorporação no aerossol propelente, o ingrediente ativo, por exemplo, camostato ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, será processado em partículas respiráveis como descrito para as formulações de pó seco. As partículas são então suspensas no propelente, sendo tipicamente revestidas com um tensoativo para melhorar suas propriedades de dispersão. Tais tensoativos que incluem trioleato de sorbitano, álcool oleílico, ácido oléico, lecitina ou óleos derivados de fontes naturais, como, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de caroço de algodão e óleo de girassol são úteis para evitar que as partículas suspensas se aglomerem.

Como outro aspecto da invenção, um composto para uso na presente invenção pode ser preparado como uma formulação adequada para nebulização. Tais formulações contêm excipientes fisiologicamente compatíveis com o epitélio brônquico usualmente consistindo em co-solventes, conservantes, agentes quelantes, reguladores de pH e tensoativos. Excipientes adequados incluem, mas não são limitados a, propileno glicol, etanol, glicerina, cloreto de benzalcônio, edetato de sódio, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, ácido oléico, e lecitina. A formulação para nebulização pode ser preparada por técnicas de fabricação padronizadas.

Como outro aspecto da invenção, o composto para uso na presente invenção, preferivelmente camostato ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode ser preparada em forma liofilizada para subsequente reconstituição em um veículo fisiologicamente aceitável para inalação imediatamente antes da administração. A formulação liofilizada pode incluir como excipientes adicionais opcionais, lactose, manitol e glicose. O produto

liofilizado pode ser preparado por um processo asséptico envolvendo a dissolução inicial do ingrediente ativo e dos excipientes em um veículo aquoso. A solução resultante é então colocada em pequenos frascos de vidro e subsequentemente seca por congelamento. O camostato liofilizado inclui convenientemente lactose, em uma relação camostato ou um sal do mesmo : lactose de 1:1 a 1:10.

Como outro aspecto da invenção, a formulação para uso na presente invenção, preferivelmente uma formulação para nebulização de camostato ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ter o gosto mascarado de várias maneiras incluindo adição de excipientes adequados na solução de formulação ou como um ingrediente na forma liofilizada ou no veículo para reconstituição. Excipientes adequados para mascaramento de gosto de acordo com a invenção incluem, mas não são limitados a, sacarina sódica, aspartame, mentol e polialcoóis como sorbitol e xilitol. A formulação com gosto mascarado pode ser preparada por técnicas padronizadas conhecidas, por exemplo, de acordo com os métodos descritos em WO2005/037246 e Manfred Keller, Antonio Manuel Fernandes Raposo et al. "Taste masking of a pentoxifylline formulation for pulmonary application" (pedido de patente). Uma formulação de camostato com gosto mascarado adequada contém sacarina sódica, preferivelmente em uma relação camostato ou sal do mesmo : sacarina sódica de 100:1 a 1:5.

Exemplos Biológicos

O inibidor de protease ativadora do canal, mesilato de camostato, inibe prostasina (humana e de cobaia) e matriptase (humana), atenua a corrente de curto-circuito mediada por ENaC, sensível à amilorida em células epiteliais brônquicas humanas cultivadas, e atenua a diferença de potencial na traquéia.

Ensaio Bioquímico: prostasina e matriptase recombinantes humanas e prostasina de cobaia são geradas de acordo com métodos descritos em Shipway et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 324(2):953-63. As enzimas recombinantes são incubadas em um eletrólito tampão contendo os compostos de teste ou veículo, em uma

placa de ensaios com múltiplas cavidades adequadas, como placa com 96 ou 384 cavidades. Em um tempo definido, após mistura de enzima com composto ou veículo, um substrato peptídico fluorescente adequado é adicionado à mistura de ensaio. À medida que o substrato é clivado pela enzima ativa, fluorescência (medida utilizando um leitor de fluorescência de placa) aumenta, e a velocidade da modificação do substrato (isto é, atividade enzimática) pode ser quantificada e, em resultado disso, o efeito inibitório de qualquer composto de teste. A eficácia dos compostos de teste é expressa como a concentração que induz uma atenuação de 50% na atividade enzimática (K_i).

Transporte iônico epitelial: células epiteliais brônquicas humanas são cultivadas de acordo com métodos descritos em Danahay et al., *American Journal of Physiology Lung Cell Molecular Physiology* 2002; 282(2):L226-36). Quando adequadamente diferenciadas (dias 14-21 após estabelecimento de uma interface ápice-ar) células epiteliais são tratadas ou com veículo, aprotinina (200 μ g/ml), ou com composto de teste, por 90 minutos. Epitélios são, então, colocados em câmaras de Ussing, como descrito em Danahay et al., *American Journal of Physiology Lung Cell Molecular Physiology* 2002; 282(2):L226-36), mantendo a concentração do veículo, aprotinina, ou do composto de teste, no lado ápice dos epitélios. Corrente de curto-circuito (ISC) é, então, medida por controle da voltagem dos epitélios em zero milivolts. A ISC sensível à amilorida é, então, medida por adição de amilorida (10 μ M) à superfície ápice dos epitélios. A potência do composto de teste é expressa como a concentração que induz 50% de inibição do total de componente sensível à aprotinina da ISC sensível à amilorida.

Diferença de potencial traqueal (in vivo): cobaias são anestesiadas usando anestesia inalatória de curta duração como com halotano e N_2O . Durante a anestesia de curta duração uma agulha de gavagem oral é inserida na traquéia pela via orofaríngea e então um pequeno volume (50-200 μ l) de veículo ou composto de teste, em um diluente aquoso adequado é introduzido nas vias aéreas. Animais então se recuperam e podem andar normalmente. Alternativamente os compostos de teste podem ser administrados

- a animais usando dosagem com aerossol ou pó seco. Após um intervalo de tempo definido depois da dosagem os animais são cirurgicamente anestesiados usando um anestésico adequado como cetamina e xilazina. A traquéia é então exposta e um eletrodo plástico com ponte em ágar é inserido no lúmen traqueal. Um eletrodo de referência é também inserido em camadas de músculo no pescoço do animal. A diferença de potencial traqueal é então medida usando um voltímetro de alta impedância adequado como descrito em Takahashi et al., *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995; 131(1):31-6. A potência do composto de teste é expressa como a dose que induz uma redução de 50% no componente sensível da diferença de potencial traqueal.

Os resultados estão mostrados nas tabelas 1 e 2 abaixo:

Tabela 1 - Sumário de dados in vitro & in vivo com mesilato de camostato

rh-prostasina (Ki)	rh-matriptase (Ki)	rGPig-prostasina (Ki)	HBEC (IC ₅₀)	GPig traqueal PD in vivo (ED ₅₀)
0,429 µM	0,005 µM	0,098 µM	0,05 µM	2h=3,3 µg/kg (i.t.) 5h=26 µg/kg (i.t.)

Tabela 2 - Efeitos de mesilato de camostato na diferença de potencial traqueal in vivo em cobaia

	Dose de mesilato de camostato (µg/kg) com administração intra-traqueal							
	0	1	3	10	30	100	300	1000
2 h	-10,3 ±0,6	-10,0 ±0,7	-7,3 ±0,5	-6,4 ±0,5	-5,3 ±0,3	-4,7 ±0,5		
5 h	-9,9 ±0,6		-10,8 ±1,0	-9,7 ±1,5	-7,5 ±0,4	-6,5 ±0,3	-5,2 ±0,3	-5,7 ±0,4

- Valores médios absolutos da diferença de potencial traqueal meio (± s.e.) são mostrados 2 ou 5 horas após dosagem intra-traqueal com veículo ou mesilato de camostato.

Exemplos de formas de sal de camostato

- Padrões de difração de raios X foram medidos usando um instrumento Bruker STOE com fonte de radiação CuK alfa.

Espectros de infravermelho FT-IR foram registrados em suspen-

são de sólidos finamente divididos em óleo Nujol de acordo com a técnica "mull" entre 2 placas de KBr usando um instrumento Bruker IFS-55.

Exemplo 1: Hidrogenossuccinato Forma A

Uma suspensão de 5,0g de camostato base (12,55 mmols) e
 5 1,48g de ácido succínico (12,55 mmols) em 50 ml de etanol 90% é aquecida a cerca de 65°C. 10 ml de água são então adicionados em gotas a 65-70°C. A solução clara resultante é deixada resfriar. Algumas sementes são adicionadas a 50°C e a cristalização acontece lentamente. A suspensão é agitada durante 17 horas em temperatura ambiente e então filtrada. Os cristais são
 10 lavados com 30 ml de etanol 90% e secos a 60°C e cerca de 1 KPa (10 mbar) durante 20 horas.

Rendimento: 5,70g de pó branco (87,9%)

Pureza HPLC: 99,5% (a)

Teste de água: <0,2% m/m

15 Análise elementar:

Calculado : 55,81% C; 5,46% H; 10,85% N; 27,88% O

Encontrado: 55,73% C; 5,40% H; 10,96% N; 28,04% O

O XRPD para o hidrogenossuccinato está sumarizado na tabela

3.

20 Tabela 3 - Picos de difração de raios X em pó - Hidrogenossuccinato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
11,7	7,55	Média
14,2	6,21	Forte
16,2	5,44	Baixa
16,5	5,36	Baixa
17,0	5,20	Média
18,7	4,73	Baixa
19,5	4,53	Média
21,6	4,09	Baixa
22,8	3,88	Média
22,9	3,87	Forte
23,1	3,83	Média

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
24,3	3,64	Média
24,6	3,61	Baixa
25,7	3,45	Baixa
26,9	3,30	Baixa
30,5	2,92	Forte

FT-IR Principais bandas de IR: 3381; 3119; 1744; 1729; 1512; 1729; 1512; 1463; 1270; 1220; 1182; 1158; 1078; 1020; 760; 704 cm⁻¹

Exemplo 2: Succinato Forma A

- 5 Uma suspensão de 3,0g de camostato base (7,53 mmols) em 30 ml de etanol 90% é aquecida a 75°C. Uma solução de 0,45g de ácido succínico (3,76 mmols) em 3 ml de água é então adicionada em gotas e o funil de gotejamento é enxaguado com 6 ml de etanol 90%. A solução clara é deixada resfriar. Adição de sementes a 60°C é seguida por cristalização. A suspensão é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente e então
- 10 filtrada por sucção. O resíduo é lavado com 30 ml etanol 90% e seco a 60°C / ca 1 KPa (10 mbar) durante 20 horas.

Rendimento: 3,03g de cristais brancos (88,0%)

Pureza HPLC: 98,0% (a)

Teste de água: < 0,3% m/m

- 15 Análise elementar:

Calculado: 57,76% C; 5,51% H; 12,25% N; 24,48% O

Encontrado: 57,55% C; 5,64% H; 12,22% N; 24,60% O

O XRPD para o succinato está sumarizado na tabela 4. O XRPD mostra um forte pico de difração em 17,5°.

- 20 Tabela 4 - Picos de difração de raios X em pó - Succinato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
2,4	36,57	S
8,3	10,52	M
12,3	7,15	S
13,2	6,68	M
14,3	6,18	L

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
14,6	6,05	S
15,8	5,58	M
16,6	5,32	M
17,1	5,15	M
17,5	5,04	S
18,1	4,89	L
18,5	4,76	S
19,3	4,58	L
20,3	4,35	M
21,5	4,12	L
23,1	3,83	S
23,8	3,73	M
24,3	3,64	L
26,3	3,38	M

FT-IR Principais bandas de IR: 3306; 1747; 1727; 1651; 1586; 1555; 1514; 1465; 1422; 1266; 1206; 1173; 1143; 1074; 878; 853, 743; 694 cm⁻¹

Exemplo 3: Fosfato Forma A (2 exemplos com diagramas com XRPD idênticos)

5 3,1 Fosfato (cristalizado a partir de etanol / água)

Uma solução de 1,45g de ácido fosfórico 85% (12,55 mmols) em 1 ml água é adicionada em gotas a uma suspensão de 5,0g camostato base (12,55 mmols) em 99 ml etanol em temperatura ambiente. A mistura é aquecida a 75°C e 40 ml de água são adicionados em cerca de 5 min. A solução clara resultante é deixada resfriar. Cristalização acontece após adição de sementes a 55°C. A suspensão é agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente e filtrada. O sólido é lavado primeiramente com 30 ml de etanol a 70% e então com 10 ml acetona. Os cristais são secos a 60°C e cerca de 1 KPa (10 mbar) durante 20 h.

15 Rendimento: 4,70g de pó branco (75,4%)

Pureza HPLC: 99, 8% (a)

Teste de água: <0,2% m/m

Análise elementar:

Calculado: 48,39% C; 5,08% H; 11,29% N; 29,01% O; 6,24% P

Encontrado: 48,28% C; 5,02% H; 11,32% N; 28,83% O; 6,01% P

3,2 Fosfato Forma A (cristalizado a partir de água)

- 5 Uma solução de 1,45g de ácido fosfórico 85% (12,55 mmols) em 5 ml água é adicionada em gotas a uma suspensão de 5,0g de camostato base (12,55 mmols) em 45 ml de água a 50°C. A solução clara resultante é deixada resfriar. Cristalização acontece rapidamente após adição de sementes a 40°C. A suspensão muito espessa é diluída com 20 ml água e agitada
- 10 de um dia para o outro em temperatura ambiente. Após filtração, o sólido é lavado primeiramente com 20 ml água e então com 10 ml de acetona. Os cristais são secos a 60°C e cerca de 1 KPa (10 mbar) durante 20 h..

Rendimento: 4,59g de pó branco (73,7%)

Pureza HPLC: 99,7% (a)

- 15 Teste de água: <0,2% m/m

Análise elementar:

Calculado: 48,39% C; 5,08% H; 11,29% N; 29,01% O; 6,24% P

Encontrado: 48,34% C; 4,95% H; 11,28% N; 29,16% O; 5,92% P

- O XRPD para o fosfato está sumarizado na tabela 5. O XRPD
- 20 mostra um forte pico de difração em 16,8°.

Tabela 5 - Picos de difração de raios X em pó - Fosfato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
3,7	23,77	Forte
12,1	7,25	Baixa
15,0	5,86	Baixa
16,8	5,27	Forte
17,9	4,95	Baixa
18,2	4,85	Baixa
19,9	4,44	Baixa
20,6	4,29	Média
21,0	4,22	Forte
21,7	4,07	Forte

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
22,1	4,01	Média
22,3	3,96	Baixa
23,7	3,73	Baixa
24,0	3,70	Forte
24,5	3,62	Baixa
24,8	3,57	Baixa
27,1	3,28	Baixa

IR- Principais bandas de IR: 3412; 3230; 1746; 1729; 1683; 1648; 1610; 1570; 1513; 1463; 1334; 1272; 1218, 1202; 1021; 940 cm⁻¹

Exemplo 4: Acetato Forma A

0,457g de ácido acético (7,53 mmols) são adicionados a uma
 5 suspensão de 3,0g camostato base (7,53 mmols) em 28 ml de isopropanol e
 2 ml água em temperatura ambiente. A solução resultante é aquecida a 45°.
 Cristalização acontece então espontaneamente a 45°C. Após resfriamento, a
 suspensão é agitada a 25°C durante 18 h. O sal é coletado por filtração e
 lavado primeiramente com 30 ml de isopropanol / água 9 / 1 e então com 14
 10 ml de isopropanol. Os cristais são secos a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar)
 durante 20 h

Rendimento: 3,09g de pó branco (89,5%)

Pureza HPLC: 99,5% (a)

Teste de água: <0,3%

15 **Análise elementar:**

Calculado: 57,64% C; 5,72% H; 12,22% N; 24,43% O

Encontrado: 57,49% C; 5,83% H; 12,08% N; 24,48% O

O XRPD para o acetato está sumarizado na tabela 6. O XRPD
 mostra um forte pico de difração em 19,0°.

20 Tabela 6 - Picos de difração de raios X em pó - Acetato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
3,6	24,50	L
7,1	12,27	L
14,1	6,23	L

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
14,6	6,05	S
15,8	5,58	L
17,7	4,98	L
18,7	4,72	M
19,0	4,64	S
20,0	4,42	S
24,5	3,61	L
24,8	3,58	M
25,5	3,47	M
25,8	3,44	S
26,5	3,35	M
26,8	3,32	L
28,4	3,13	L
28,7	3,10	L
29,3	3,03	L

FT-IR Principais bandas de IR: 3200; 1749; 1717; 1687; 1647; 1576; 1516; 1411; 1287; 1195; 1148; 1049; 1023; 887; 860; 653 cm⁻¹

Exemplo 5: Hidrogenotartarato hemiidratado Forma A

3,0g de camostato base (7,53 mmols) e 1,13g de L (+) ácido tartárico (7,53 mmols) são suspensos em 28 ml de isopropanol e 2 ml de água. A mistura é aquecida a 75°C. Durante o aquecimento constituintes semi-sólidos inicialmente pegajosos, são transformados em uma suspensão homogênea. A suspensão é agitada a 75°C durante 10 min, e então deixada resfriar. A suspensão fica rapidamente espessa demais. A suspensão é gradualmente diluída com 6 ml de água e 84 ml de isopropanol em cerca de 30 min durante o resfriamento. Após agitação de um dia para o outro a 25°C o cristalizado é filtrado por sucção e lavado sucessivamente com uma mistura de 27 ml de isopropanol e 3 ml água e então com 30 ml de isopropanol. Os cristais são secos durante 20 h a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar).

Rendimento: 4,16g de pó branco (99,1%)

Pureza HPLC: 99,2% (a)

Teste de água: 2,16% m/m

Análise elementar:

Calculado: 52,55% C; 5,15% H; 10,21% N; 32,09% O

Encontrado: 51,73% C; 5,36% H; 10,09% N; 33,01% O

- 5 O XRPD para o hidrogenotartarato hemiidratado está sumarizado na tabela 7. O XRPD mostra um forte pico de difração em 13,3°.

Tabela 7 - Picos de difração de raios X em pó - Hidrogenotartarato hemiidratado

2-teta (deg)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
5,4	16,11	S
9,4	9,35	L
12,6	6,99	L
13,3	6,63	S
15,3	5,75	S
16,3	5,42	S
16,6	5,30	L
18,1	4,88	M
18,8	4,69	L
19,7	4,49	L
21,8	4,06	L
22,5	3,93	S
24,0	3,69	M
26,0	3,41	M
26,5	3,35	S
18,1	3,16	S
28,4	3,13	L

- 10 FT-IR Principais bandas de IR: 3404; 1721; 1660; 1566; 1518; 1462, 1377; 1281; 1202; 1183; 1169; 1143; 1083 cm⁻¹

Exemplo 6: Glicolato hemiidratado Forma A

Uma suspensão de 3,0g camostato base (7,53 mmols) e 0,58g de ácido glicólico (7,53 mmols) em 28 ml de isopropanol e 2 ml de água é lentamente aquecida a cerca de 45°C. Uma solução clara é inicialmente for-

mada a 35°C e cristalização começa espontaneamente a 45°C. A mistura é deixada resfriar e a suspensão agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O sólido é isolado por filtração. A torta de filtro é lavada primeiramente com 20 ml de isopropanol / água = 9 / 1 (v / v) e então com 14 ml de isopropanol. O sal é seco a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar) durante 20 h.

Rendimento: 3,70g de pó branco (95,3%)

Análise elementar:

Calculado: 54,65% C; 5,63% H; 11,59% N; 28,13% O

10 Encontrado: 54,54% C; 5,85% H; 11,40% N; 28,06% O

Teste de água: 1,94% (m/m)

Pureza HPLC: 99,4% (a)

O XRPD para o glicolato hemiidratado está sumarizado na tabela 8. O XRPD mostra um forte pico de difração em 14,5° e 22,6°.

15 Tabela 8 - Picos de difração de raios X em pó - Glicolato hemiidratado

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
9,4	9,32	L
9,6	9,19	L
11,4	7,71	L
11,7	7,53	M
12,8	6,87	M
14,5	6,08	S
15,8	5,59	L
16,9	5,21	L
17,3	5,12	M
17,9	4,92	L
18,9	4,68	S
19,1	4,63	L
19,8	4,47	M
20,0	4,42	L
21,0	4,22	M
22,6	3,92	S

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
23,4	3,79	L

FT-IR Principais bandas de IR: 3311; 1732; 1708; 1574; 1506; 1410; 1316; 1267; 1202; 1194; 1181; 1166; 1132; 1065; 1066; 1016; 763; 740 cm^{-1}

Exemplo 7: Glicolato Forma A

Uma suspensão de 3,0g de camostato base (7,53 mmols) em 50 ml etanol é aquecida a 70°C. Uma solução de 0,58g ácido glicólico (7,53 mmols) em 4 ml etanol é adicionada em gotas e o funil de gotejamento é enxaguado com 6 ml etanol. A solução clara resultante é deixada resfriar lentamente. Cristalização acontece espontaneamente a cerca de 50° C. A suspensão branca é agitada em temperatura ambiente durante 20 h e filtrada. Os cristais são lavados com 30 ml etanol e secos a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar) durante 20 h.

Rendimento: 3,44g de pó branco (96,3%)

Análise elementar:

Calculado: 55,69% C; 5,52% H; 11,81% N; 26,98% O

Encontrado: 55,53% C; 5,74% H; 11,76% N; 27,04% O

Pureza HPLC: 99,5% (a)

O XRPD para o glicolato está sumarizado na tabela 9. O XRPD mostra um forte pico de difração em 19,9°.

Tabela 9 - Picos de difração de raios X em pó - Glicolato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
9,3	9,49	M
10,5	8,35	L
11,1	7,94	L
13,6	6,49	L
14,1	6,25	L
17,5	5,04	S
19,9	4,45	S
20,5	4,31	M
21,1	4,20	S
22,5	3,94	S

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
22,8	3,88	L
23,4	3,79	S
24,4	3,64	L
26,4	3,36	M
27,8	3,20	M

FT-IR Principais bandas de IR: 3345; 3070; 1729; 1669; 1636; 1582; 1515; 1410, 1317; 1285; 1265; 1208; 1129; 1069; 762 cm⁻¹

Exemplo 8: Xinafoato Forma A

Uma suspensão de 3,0g de camostato base (7,53 mmols) em
 5 uma mistura de 28 ml de isopropanol e 2 ml de água é aquecida a 60°C.
 Uma solução de 1,44g de ácido 1-hidróxi-2-naftóico (7,53 mmols) em 27 ml
 de isopropanol e 3 ml de água é adicionada com vazão constante durante
 cerca de 10 min. Uma solução clara é inicialmente observada e a cristaliza-
 10 ção acontece então rapidamente. A suspensão espessa é deixada resfriar e
 gradualmente diluída com 27 ml de isopropanol e 3 ml de água. Após agita-
 ção de um dia para o outro a 25°C a suspensão é filtrada. O sólido é lavado
 inicialmente com 10 ml de isopropanol / água = 9 / 1 e então com 10 ml de
 isopropanol. O produto é seco inicialmente durante 2 h a 25°C / vácuo e en-
 tão durante 20 h a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar).

15 Rendimento: 4,38g de pó branco (99,1%)

Análise elementar:

Calculado: 63,47% C; 5,15% H; 9,55% N; 21,82% O

Encontrado: 62,89% C; 5,25% H; 9,37% N; 22,28% O

Teste de água: 0,42% (m/m)

20 Pureza HPLC: 98,1% (a)

O XRPD para o xinafoato está sumarizado na tabela 10. O
 XRPD mostra um forte pico de difração em 21,3°.

Tabela 10 - Picos de difração de raios X em pó - Xinafoato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
6,9	12,77	L
10,0	8,80	L

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
11,1	7,93	L
12,3	7,18	S
14,3	6,18	S
16,3	5,42	M
16,5	5,34	M
17,0	5,20	M
17,4	5,07	M
18,0	4,91	L
18,7	4,72	M
20,5	4,32	L
21,3	4,16	S
24,1	3,68	L
24,9	3,56	S
25,7	3,46	S
26,0	3,41	M
27,1	3,27	L

FT-IR Principais bandas de IR: 3440; 1753; 1738; 1514; 1464; 1438; 1401; 1306; 1260; 1206; 1172; 1140; 1075; 1014; 800; 779; 757 cm^{-1}

Exemplo 9: Hipurato Forma A

5 Uma suspensão de 3,0g de camostato base (7,53 mmols) em uma mistura de 76,5 ml etanol 95% e 8,5 ml água é aquecida a 65°C. 1,35g de ácido hipúrico (7,53 mmols) são adicionados. A solução clara resultante é deixada resfriar e recebe adição de sementes a 50°C. A suspensão é agitada de um dia para o outro a 25°C e filtrada. A torta de filtro é lavada com 30 ml de etanol 95% e seca a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar) durante 20 h.

10 Rendimento: 3,63g de pó branco (83,4%)

Análise elementar:

Calculado: 60,31% C; 5,41% H; 12,13% N; 22,16% O

Encontrado: 60,04% C; 5,34% H; 12,05% N; 22,23% O

Teste de água: < 0,1% (m/m)

15 Pureza HPLC: 99,4%

O XRPD para o hipurato está sumarizado na tabela 11. O XRPD mostra um forte pico de difração em 21,1°.

Tabela 11 - Picos de difração de raios X em pó - Hipurato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
5,3	16,39	M
6,1	14,34	M
10,0	8,76	L
10,7	8,23	L
13,8	6,40	M
14,9	5,91	L
18,1	4,89	M
18,8	4,69	M
19,3	4,57	M
20,1	4,40	S
20,7	4,27	L
21,1	4,19	S
22,1	4,01	S
22,8	3,89	M
23,4	3,79	M
24,1	3,67	L
26,1	3,40	L
26,9	3,31	M
28,7	3,10	M

Principais bandas de IR: 3378; 1731; 1718; 1656; 1572; 1513; 1458; 1415; 1380; 1276; 1202; 1178; 1168; 1145; 1080; 765; 720; 693; 673 cm⁻¹

Exemplo 10: Adipato Forma A

Uma suspensão de 3,0g de camostato base (7,53 mmols) em 30 ml etanol é aquecida a 65°C. Então uma solução de 1,10g de ácido adípico (7,53 mmols) em 10 ml etanol é adicionada em gotas durante cerca de 2 min. O funil de gotejamento é enxaguado com 5 ml de etanol. A solução resultante é deixada resfriar. Sementes são adicionadas a 50°C e a cristalização começa. A suspensão é agitada em temperatura ambiente de um dia

para o outro. O cristalizado é filtrado por sucção e lavado com 30 ml de etanol.

Os cristais são secos durante 20 h a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar).

5 Rendimento: 3,48g de pó branco (98%)

Análise elementar:

Calculado: 58,59% C; 5,77% H; 11,88% N; 23,75% O

Encontrado: 58,31% C; 6,06% H; 11,73% N; 23,93% O

Pureza HPLC: 99,2% (a)

10 O XRPD para o adipato está sumarizado na tabela 12. O XRPD mostra um forte pico de difração em 14,8°.

Tabela 12 - Picos de difração de raios X em pó - Adipato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
14,2	6,20	M
14,5	6,07	M
14,8	5,96	S
16,2	5,46	L
18,8	4,70	S
19,2	4,60	S
19,9	4,45	M
20,3	4,36	S
24,6	3,61	M
25,7	3,46	S
26,3	3,38	M
26,8	3,31	M
28,5	3,12	L
29,2	3,05	L

FT-IR Principais bandas de IR: 3100; 1714; 1649; 1568; 1516; 1459; 1409; 1394; 1282; 1215; 1193; 1182; 1173; 1150; 1090; 1053; 808; 767 cm⁻¹

15 Exemplo 11: Glutarato Forma A

Uma suspensão de 3,0g de camostato base (7,53 mmols) em 50 ml etanol é aquecida a 65°C. Então uma solução de 1,0g de ácido glutárico

co (7,53 mmols) em 10 ml etanol é adicionada em gotas em cerca de 2 min. O funil de gotejamento é enxaguado com 5 ml de etanol. A solução resultante é deixada resfriar. Sementes são adicionadas a 60°C e a cristalização começa. A suspensão é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O cristalizado é filtrado por sucção e lavado com 30 ml de etanol.

Os cristais são secos durante 20 h a 80°C e cerca de 1 KPa (10 mbar). Rendimento: 3,43g de pó branco (98%)

Análise elementar:

Calculado: 58,18% C; 5,64% H; 12,06% N; 24,11% O

Encontrado: 58,27% C; 5,86% H; 11,76% N; 23,88% O

Pureza HPLC: 99,3% (a)

O XRPD para o glutarato está sumarizado na tabela 13. O XRPD mostra um forte pico de difração em 19,1°.

Tabela 13 - Picos de difração de raios X em pó - Glutarato

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
14,2	6,21	M
14,6	6,03	S
15,1	5,84	M
18,8	4,70	S
19,1	4,63	S
20,7	4,26	M
24,6	3,60	M
25,7	3,46	S
26,3	3,38	L
26,8	3,31	L
27,9	3,19	L
28,5	3,11	L
29,1	3,06	L

FT-IR Principais bandas de IR: 3100, 1744, 1715, 1649; 1569; 1516; 1459; 1409; 1394; 1282; 1215; 1193; 1182; 1173; 1149; 1089; 1053; 805; 766 cm⁻¹

Exemplo - camostato Base Forma II

Esta forma foi obtida após equilíbrio em água ou em etanol/ á-

gua (1/1) a 25°C, seguido por filtração.

O padrão de difração de raios X para camostato base Forma II está sumarizado na tabela 14. O XRPD mostra um forte pico de difração em 12,5°.

5 Tabela 14 - Picos de difração de raios X em pó camostato Base Forma II

2-teta (graus)	espaçamentos-d (Å)	Intensidade relativa
8,7	10,10	L
12,5	7,03	S
14,4	6,13	L
16,1	5,48	M
16,6	5,31	S
17,4	5,06	L
19,7	4,48	S
21,2	4,17	M
22,4	3,96	M
22,8	3,88	M
23,3	3,80	M
23,6	3,76	M
25,2	3,52	L
26,2	3,39	L
26,6	3,34	S
27,7	3,21	M
29,8	2,99	L
33,9	2,63	L

FT-IR Principais bandas de IR: 3435; 3364; 1725; 1660; 1616; 1507; 1445; 1309; 1266; 1250; 1202; 1165; 1139; 1064; 894; 813; 797; 710 cm⁻¹

Formulação farmacêutica

Exemplos

- 10 São mostrados a seguir exemplos não limitativos de formulações da presente invenção adequados para nebulização. Para evitar dúvidas, camostato é usado abaixo para designar camostato base livre em qualquer forma, por exemplo Forma II, ou um sal de camostato. Conveniente-

mente o sal de camostato é mesilato de camostato ou um sal selecionado entre hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato hemiidratado de camostato, glicolato de camostato, glicolato hemiidratado de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato e glutarato de camostato.

Exemplo 1

	Camostato	25mg
	Lactose	125mg
10	Sacarina sódica	25mg
	Reconstituição com 5 ml de solução salina isotônica	

Exemplo 2

	Camostato	2,5mg
	Lactose	125mg
15	Sacarina sódica	2,5mg
	Reconstituição com 5 ml de solução salina isotônica	

Exemplo 3

	Camostato	25mg
	Lactose	125mg
20	Reconstituição com 5 ml de solução salina isotônica+sacarina sódica 25mg	

Exemplo 4

	Camostato	2,5mg
	Lactose	125mg
	Reconstituição com 5 ml de solução salina isotônica+sacarina sódica 2,5mg	

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de sal farmaceuticamente aceitável de camostato selecionado entre hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato de camostato, glicolato de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato e glutarato de camostato, ou um solvato dos mesmos.

2. Sal de acordo com a reivindicação 1, selecionado entre hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato hemiidratado de camostato, glicolato de camostato, glicolato hemiidratado de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato e glutarato de camostato.

3. Uso de um sal como definido na reivindicação 1 ou 2, na fabricação de um fármaco para o tratamento de fibrose cística ou COPD.

4. Processo para formar uma forma liofilizada de um sal de camostato farmaceuticamente aceitável compreendendo (i) formar uma solução aquosa compreendendo o sal de camostato, e (ii) submeter a solução aquosa à secagem por congelamento.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que a solução aquosa inclui um excipiente selecionado entre lactose, manitol e glicose.

6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, em que o sal de camostato é mesilato de camostato.

7. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, em que o sal de camostato é selecionado entre hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato de camostato, glicolato de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato e glutarato de camostato, ou um solvato dos mesmos.

8. Processo para formar uma formulação para nebulizador de um sal farmaceuticamente aceitável de camostato compreendendo o processo como definido em qualquer uma das reivindicações 4 a 7 e o estágio

adicional (iii) de reconstituir a forma liofilizada em um veículo aquoso.

9. Forma liofilizada de um sal farmaceuticamente aceitável de camostato preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 4 a 7.

5 10. Formulação para nebulizador preparada por um processo como definido na reivindicação 8.

10 11. Formulação para nebulizador de acordo com a reivindicação 10, adicionalmente compreendendo um ou mais excipientes selecionados entre co-solventes, conservantes, agentes quelantes, reguladores de pH e tonicidade e tensoativos.

12. Uso de uma formulação para nebulizador como definida na reivindicação 10 ou 11, na fabricação de um fármaco para o tratamento de fibrose cística ou COPD.

15 13. Formulação de gosto mascarado compreendendo camostato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente mascarador de gosto.

14. Formulação de gosto mascarado de acordo com a reivindicação 13, incluindo um ou mais excipientes selecionados entre sacarina sódica, aspartame, mentol e poliálcoóis como sorbitol e xilitol.

20 15. Formulação de gosto mascarado de acordo com a reivindicação 13 ou 14, em que camostato está em forma de sal selecionado entre mesilato de camostato, hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato de camostato, glicolato de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato e glutarato de camostato, ou um solvato dos mesmos.

16. Uso de uma formulação de gosto mascarado como definida em qualquer das reivindicações 13 a 15, na fabricação de um fármaco para o tratamento de fibrose cística ou COPD.

30 17. Formulação para nebulizador contendo uma forma de sal farmaceuticamente aceitável de camostato e um ou mais excipientes selecionados entre co-solventes, conservantes, agentes quelantes, reguladores

de pH e tonicidade e tensoativos.

18. Formulação de acordo com a reivindicação 17, em que os excipientes são selecionados entre um ou mais de propileno glicol, etanol, glicerina, cloreto de benzalcônio, edetato de sódio, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, ácido oléico, e lecitina.

19. Formulação de acordo com a reivindicação 17 ou 18, compreendendo ainda um ou mais excipientes mascaradores de gosto selecionados entre sacarina sódica, aspartame, mentol e poliálcoóis como sorbitol e xilitol.

20. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, em que a forma salina de camostato é selecionada entre mesilato de camostato, hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato de camostato, glicolato de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato, e glutarato de camostato, ou um solvato dos mesmos.

21. Uso de uma formulação como definida em qualquer das reivindicações 17 a 20, na fabricação de um fármaco para o tratamento de fibrose cística ou COPD.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, em que a forma salina de camostato é selecionada entre mesilato de camostato, hidrogenossuccinato de camostato, succinato de camostato, fosfato de camostato, acetato de camostato, hidrogenotartarato de camostato, glicolato de camostato, hipurato de camostato, 1-hidróxi-2-naftoato (xinafoato) de camostato, adipato de camostato, e glutarato de camostato, ou um solvato dos mesmos.

23. Camostato de base livre Forma II, caracterizado por um forte pico XPRD a 12,5°.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

5 A presente invenção refere-se a novas formas de sais farmacêuticamente aceitáveis de camostato, processos para liofilização, formulações de gosto mascarado, formulações de nebulização e o uso de cada um dos precedentes no tratamento de doenças respiratórias, particularmente fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).