



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

(21) PI 0716215-4 A2

(62) Data de Depósito do Pedido Original:
PI0621691 - 19/12/2006

(22) Data de Depósito: 29/08/2007

(43) Data da Publicação: 15/10/2013
(RPI 2232)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/58

A61K 31/40

A61K 31/167

A61K 31/137

A61P 11/00

A61P 11/06

A61P 43/00

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS.

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2006 EP 06 119917.0

(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 EP2007058972 de
29/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/025787 de
06/03/2008

(57) Resumo: MÉTODO E APARELHO PARA TRANSMITIR DADOS. Uma implementação fornece um transmissor que separa porções sequenciais de dados em um primeiro conjunto de dados por intervalos de tempo permitindo um modo de economia de energia (1005). O transmissor transmite as porções sequenciais de dados separadas por respectivos intervalos de tempo tendo comprimentos configurados para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia entre as porções de dados de recepção sequencialmente transmitidas do primeiro conjunto de dados (1010). O transmissor separa as porções sequenciais de dados em um segundo conjunto por intervalos de tempo que não são de comprimento suficiente para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia durante os intervalos de tempo (1015). O segundo conjunto de dados é depois transmitido (1020).

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

A presente invenção refere-se aos compostos orgânicos e seu uso como produtos farmacêuticos, em particular para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Em um aspecto, a presente invenção fornece um medicamento, (Grupo I), compreendendo, separada ou juntamente

(A) um sal de glicopirrônio;

(B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e

(C) um corticosteróide selecionado de propionato de fluticasona, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17 fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido furan-2-carboxílico, e budesonida;

para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Um sal de glicopirrônio inclui brometo de glicopirrônio, ou glicopirrolato, e é um agente antimuscarínico que é correntemente administrado por injeção para reduzir secreções durante a anestesia e ou tomado oralmente para tratar úlceras gástricas. Schroeckenstein *et al J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 82(1): 115-119 descrevem o uso de glicopirrolato em uma formulação em aerossol para tratar asma onde uma única administração de uma broncodilatação obtida por dose medida durante até 12 horas. Mais recentemente, o pedido de patente internacional WO 2001/76575 divulga glicopirrolato que pode ser formulado para a liberação pulmonar na formulação de liberação controlada que permite que o agente antimuscarínico exerça seu efeito farmacológico durante um período maior do que 12 horas.

Salmeterol ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo possuem atividade de agonista de beta-2 adrenoceptor como descrito nas Patentes U.S. N^{os} 4.992.474, 5.126.375, e 5.225.445. Eles comumente têm um início rápido de ação e têm uma ação estimulante prolongada sobre o β_2 -adrenoceptor, por exemplo acima de 24 horas ou mais. Eles
 5 podem ser preparados usando-se os procedimentos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 4.992.474, 5.126.375, e 5.225.445.

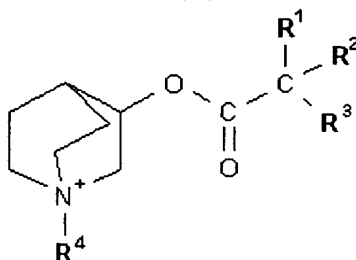
Formoterol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, possuem atividade de agonista de beta-2 adrenoceptor como descrito na Patente U.S. N^o 3.994.974 ou Patente U.S. N^o 5.684.199.

10 Propionato de fluticasona é um corticosteróide anti-inflamatório e é descrito na Patente U.S. N^o 4.335.121.

Budesonida é um corticosteróide anti-inflamatório e é descrito na Patente U.S. N^o 3.929.768.

Em um outro aspecto da invenção fornece um medicamento,
 15 (Grupo II), compreendendo, separada ou juntamente

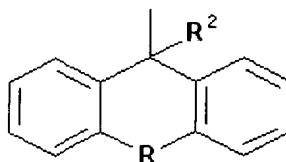
(A) compostos da fórmula I



na forma de sal ou zwitteriônica em que

R^1 e R^3 são todos independentemente um grupo carbocíclico C_3 - C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6 - C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a
 20 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou $-CR^1R^2R^3$ juntos formam um grupo da fórmula



onde R é uma ligação, -O-, -S-, -CH₂-, -CH = CH-, -CH₂-CH₂-, amino ou -N(CH₃)-

R^2 é hidrogênio, halo, hidróxi, alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído por hidróxi;

R^4 é alquila C_1-C_8 substituído por $-NHR^5$, $-NR^5-CO-R^6$, $-NR^5-CO-NH-R^7$, $-NR^5-SO_2-R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-OR^{11}$, $-O-CO-NHR^{12}$, $-O-CO-R^{13}$ ou $-CO-O-R^{14}$,

ou R^4 é alquinila C_3-C_{10} opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^5 é hidrogênio ou alquila C_1-C_8 ;

R^6 é alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_{10} ou alcóxi C_1-C_8 em cada caso opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R^6 é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^7 é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^8 é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^9 é hidrogênio ou alquila C_1-C_8 ;

R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído por ciano, amino, nitro, carbóxi, alcóxi C_1-C_8 , um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou por um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R^{10} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{11} é hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 -alcóxi C_1-C_8 ou al-

quila $C_1-C_8-O-R^{15}$;

R^{12} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

5 R^{13} é quila C_1-C_8 ou um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^{14} é hidrogênio, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , alquênica C_1-C_8 , ou quila C_1-C_8 opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

10 R^{15} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ; e

onde cada grupo carbocíclico C_3-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, quila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e cada grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, 15 quila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

25 (B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo; e

(C) um corticosteroide selecionado de propionato de fluticasona, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17 fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido furan-2-carboxílico, e 30

budesonida;

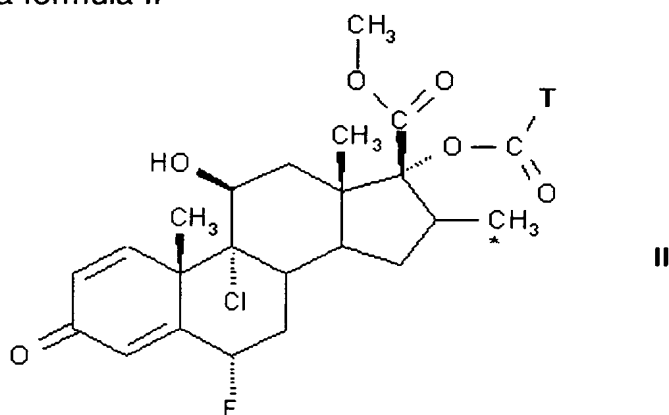
para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um medica-
5 mento, (Grupo III), compreendendo, separada ou juntamente

(A) um sal de glicopirrônio;

(B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e

(C) um corticosteroide selecionado de furoato de mometasona e
10 um composto da fórmula II



onde T é um grupo orgânico cíclico monovalente tendo de 3 a 15 átomos no sistema de anel;

para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

15 Um sal de glicopirrônio é como definido no Grupo I.

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 corticosteróide anti-inflamatório que é descrito no relatório descritivo da patente dos Estados Unidos Patente U.S. Nº 4.472.393.

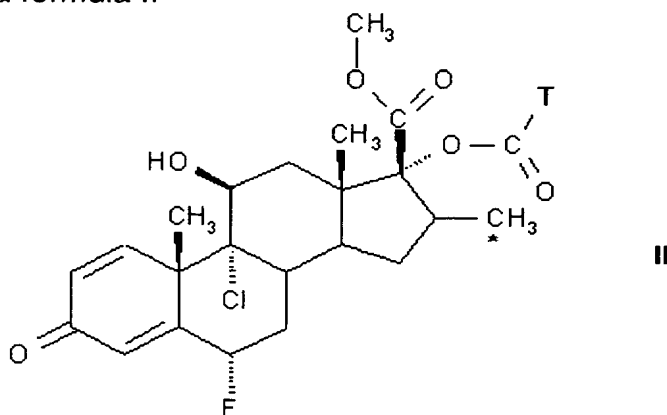
Compostos da fórmula II são descritos, juntamente com procedimentos para sua preparação no pedido de patente internacional WO 02/00679, os conteúdos do qual são incorporados aqui por referência.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um medicamento, (Grupo IV), compreendendo, separada ou juntamente

(A) compostos da fórmula I, como definido no Grupo II,

(B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e

(C) um corticosteróide selecionado de furoato de mometasona e um composto da fórmula II



onde T é um grupo orgânico cíclico monovalente tendo de 3 a 15 átomos no sistema de anel;

Compostos da fórmula I são como definidos em (Grupo II).

Formoterol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como descrito em (Grupo III).

Furoato de mometasona é como definido em (Grupo III).

Compostos da fórmula II são como definidos em (Grupo III).

Termos usados no relatório descritivo têm os significados seguintes:

"Opcionalmente substituído" significa que o grupo referido pode ser substituído em uma ou mais posições, por exemplo 1, 2 ou 3 posições, por qualquer um ou qualquer combinação dos radicais descritos.

"Alquila C₁-C₈" como usado aqui denota alquila de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 8 átomos de carbono. Preferivelmente, alquila C₁-C₈ é alquila C₁-C₄.

"Alquilenos C₁-C₈" como usado aqui denota alquilenos de cadeia reta ou ramificada que contém 1 a 8 átomos de carbono. Preferivelmente,

alquilenos C_1-C_8 é alquilenos C_1-C_4 .

"Alquenila C_2-C_8 " como usado aqui denota cadeias de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada que contêm dois a oito átomos de carbono e uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Preferivelmente "alquenila C_2-C_8 " é "alquenila C_2-C_4 ".

"Alquinila C_2-C_{10} " como usado aqui denota cadeias de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada que contêm dois a dez átomos de carbono e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Preferivelmente "alquinila C_2-C_{10} " é "alquinila C_3-C_8 ".

"Grupo carbocíclico C_3-C_{15} ", como usado aqui, denota um grupo carbocíclico tendo 3 a 15 átomos de carbono no anel que é saturado ou parcialmente saturado, tal como um cicloalquila C_3-C_8 . Exemplos de grupos carbocíclicos C_3-C_{15} incluem mas não são limitados a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila ou um grupo bicíclico, tal como biciclooctila, biciclonoína incluindo indanila e indenila, e biciclodécila.

"Grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ", como usado aqui, denota um grupo aromático tendo 6 a 15 átomos de carbono no anel. Exemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C_6-C_{15} incluem mas não são limitados a fenila, fenileno, benzenotriila, naftila, naftileno, naftalenotriila ou antrileno.

"Cicloalquila C_3-C_8 " como usado aqui denota cicloalquila tendo 3 a 8 átomos de carbono.

Preferivelmente "cicloalquila C_3-C_8 " é "cicloalquila C_3-C_6 ".

"Haloalquila C_1-C_8 " como usado aqui denota alquila C_1-C_8 como acima definido substituído por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente um, dois ou três átomos de halogênio. Preferivelmente "haloalquila C_1-C_8 " é "haloalquila C_1-C_4 ".

"Alquilcarbonila C_1-C_8 " como usado aqui denota alquila C_1-C_8 como acima definido ligado a um grupo carbonila. Preferivelmente "alquilcarbonila C_1-C_8 " é "alquilcarbonila C_1-C_4 ".

"Alquiltio C_1-C_8 " como usado aqui denota alquila C_1-C_8 como acima definido ligado a -S-.

Preferivelmente "alquiltio C_1-C_8 " é "alquiltio C_1-C_4 ".

"Alquilsulfonila C₁-C₈" como usado aqui denota alquila C₁-C₈ como acima definido ligado a -SO₂-. Preferivelmente "alquilsulfonila C₁-C₈" é "alquilsulfonila C₁-C₄".

5 "Alcóxi C₁-C₈" como usado aqui denota alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 8 átomos de carbono. Preferivelmente, alcóxi C₁-C₈ é alcóxi C₁-C₄.

"Haloalcóxi C₁-C₈" como usado aqui denota alcóxi C₁-C₈ como acima definido substituído por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente um, dois ou três átomos de halogênio. Preferivelmente "haloalcóxi C₁-C₈" é "haloalcóxi C₁-C₄".

10 "Di(alquila C₁-C₈)sulfamoíla" como usado aqui denota -SO₂-NH₂ onde o átomo de nitrogênio é substituído em duas posições por alquila C₁-C₈ como acima definido, que pode ser o mesmo ou diferente. Preferivelmente di(alquila C₁-C₈)sulfamoíla é -SO₂-N(CH₃)₂.

15 "Halo" ou "halogênio" como usado aqui denota um elemento pertencendo ao grupo 17 (anteriormente grupo VII) da tabela Periódica dos Elementos, que pode ser, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferivelmente halo ou halogênio é flúor, cloro ou bromo.

20 "Aminocarbonila" como usado aqui denota amino ligado através do átomo de nitrogênio a um grupo carbonila.

"Grupo heterocíclico de 4 a 12 membros contendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre" como usado aqui denota um grupo monoeterocíclico, bieterocíclico ou trieterocíclico, que pode ser saturado ou insaturado, que tem 4 a 12 átomos no anel. Grupos monoeterocíclicos incluem azetidinila, tetraidrofurânila, furila, pirrolila, pirrolidinila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, tienila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, piridinila, oxazolila, isoxazolila, piperidinila, piridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, piperazinila, morfolinila, triazinila, oxazinila, tiazolila ou tetraidropiranila. Grupos bieterocíclicos incluem tienotienila, benzazolila, benzotienila, benzimidazolila, benzodioxinila, indazolila, benzotiazolila, imidazopiridinila e naftiridinila. Grupos heterocíclicos de 4 a 12 membros preferidos incluem azetidinila, tetraidrofurânila, furila,

pirrolila, pirazolila, triazolila, tienila, tiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, tetraidropiranila, piperidinila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, tienotienila, benzazolila, benzotienila, benzimidazolila, benzodioxinila, indazolila e benzo-
 5 tiazolila, imidazopiridinila, naftiridinila. O grupo heterocíclico de 4 a 12 mem-
 bros pode ser não-substituído ou substituído em uma ou mais posições, por
 exemplo 1, 2 ou 3 posições, por qualquer um ou qualquer combinação de
 substituintes. Substituintes preferidos incluem halo (por exemplo flúor, cloro
 ou bromo), ciano, oxo, hidróxi, carbóxi, nitro, alquila C₁-C₈ (por exemplo me-
 10 tila ou etila), haloalquila C₁-C₈ (por exemplo trifluorometila), alquilcarbonila
 C₁-C₈, di(alquila C₁-C₈)sulfamoíla e alcóxi C₁-C₈ opcionalmente substituído
 por aminocarbonila. Substituintes especialmente preferidos incluem halo,
 oxo, alquila C₁-C₄ e alquilcarbonila C₁-C₄.

Por todo este relatório descritivo e nas reivindicações que se-
 guem, a menos que o contexto exija de outro modo, a palavra "compreen-
 15 dem", ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo", serão
 entendidas para implicar a inclusão de um número inteiro estabelecido ou
 etapa ou grupo de números inteiros ou etapas mas não a exclusão de qual-
 quer outro número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Combinações triplas compreendendo novos agonistas de beta-2
 20 adrenoceptor são descritas nos pedidos de patente GB 0523655,9 e GB
 0523656,7.

Descobriu-se surpreendentemente descoberto que um benefício
 terapêutico inesperado significativo, particularmente um benefício terapêutico
 sinérgico, no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias
 25 aéreas pode ser obtido por terapia de combinação usando os compostos de
 (A), (B), e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III) e (Grupo IV) respectiva-
 mente. Por exemplo, é possível usar estas terapias de combinação para re-
 duzir as dosagens de um ou mais dos três ingredientes ativos necessários
 para um efeito terapêutico dado consideravelmente comparado com aqueles
 30 necessários usando tratamento com os ingredientes ativos sozinhos, do
 mesmo modo minimizando efeitos colaterais possivelmente indesejáveis. Em
 particular, a quantidade de propionato de fluticasona necessária para um

efeito anti-inflamatório dado pode ser significativamente reduzida quando usada em mistura com brometo de glicopirrônio e salmeterol ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, ou um composto da fórmula I e salmeterol ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, do mesmo modo reduzindo o risco de efeitos colaterais indesejáveis a partir da exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

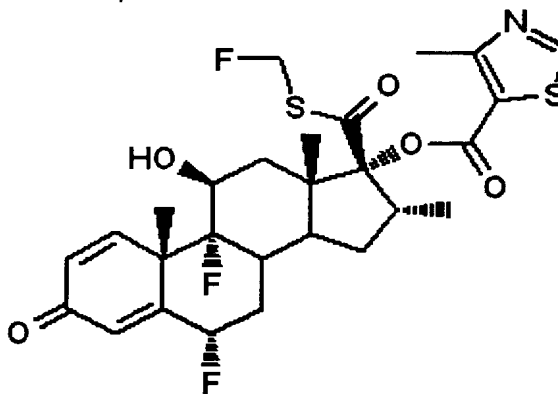
Similarmente, a quantidade de furoato de mometasona necessária para um efeito inflamatório dado pode ser significativamente reduzida quando usada em mistura com brometo de glicopirrônio e salmeterol ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, ou um composto da fórmula I e salmeterol ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, do mesmo modo reduzindo o risco de efeitos colaterais indesejáveis a partir da exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Além disso, usando a terapia de combinação da invenção, particularmente usando composições contendo brometo de glicopirrônio, salmeterol ou formoterol e propionato de fluticasona, brometo de glicopirrônio, salmeterol e budesonida, brometo de (R)-3-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]octano (uma quinuclidina), ((R)-3-((R)-2-cicloexil-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano ou qualquer um dos exemplos na WO 2004/096800 e WO 2006/048225, salmeterol ou formoterol e propionato de fluticasona, ou brometo de (R)-3-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]octano (uma quinuclidina), ((R)-3-((R)-2-cicloexil-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano ou qualquer um dos exemplos na WO 2004/096800 e WO 2006/048225, salmeterol e budesonida, ou brometo de glicopirrônio, sameterol ou fumarato de formoterol, e furoato de mometasona, brometo de glicopirrônio, salmeterol ou fumarato de formoterol, e éster (6S,9R,10S,11S, 13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxicarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta[a]fenan-

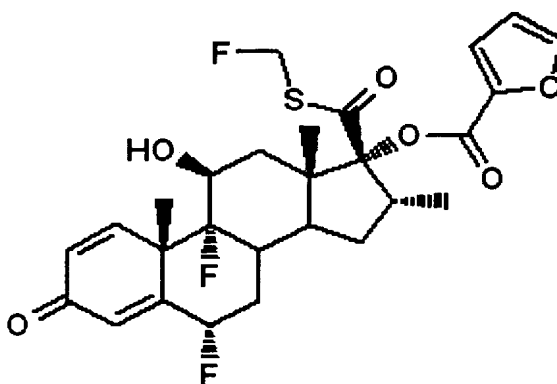
tren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico ou qualquer um dos exemplos na WO 02/00679, brometo de (R)-3-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]octano (uma quinuclidina) ou ((R)-3-((R)-2-cicloexil-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano ou qualquer um dos exemplos na WO 2004/096800 e WO 2006/048225, salmeterol ou fumarato de formoterol e furoato de mometasona, ou brometo de (R)-3-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]octano (uma quinuclidina) ou ((R)-3-((R)-2-cicloexil-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano, fumarato de formoterol e éster (6S, 9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxycarbonil-10, 13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico ou qualquer um dos exemplos na WO 02/00679, medicamentos que têm um início rápido de ação e uma duração longa de ação podem ser preparados. Além disso, usando tais terapias de combinação, medicamentos que resultam em uma melhora significativa na função pulmonar podem ser preparados. Usando as terapias de combinação da invenção, medicamentos que fornecem controle melhorado de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou uma redução nas exacerbações de tais doenças, podem ser preparados. Usando composições da invenção, medicamentos que podem ser usados por exigência em tratamento de resgate de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou que reduzem ou eliminam a necessidade para o tratamento com medicamentos de resgate de ação curta tais como salbutamol ou terbutalina, podem ser preparados; assim medicamentos com base em composições da invenção facilitam o tratamento de uma doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas com um único medicamento.

Outros exemplos de corticosteróides que podem ser usados em qualquer uma das combinações de (Grupo I) e (Grupo II) respectivamente podem ser selecionados de qualquer um descrito na WO 02/100879, WO 2002012265, WO 2002012266, WO 2002088167, WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, WO

2003042229, WO 2003042230, WO 2003048181, WO 2005005451, WO 2005005452, WO 2005028495, WO 2006072600, WO 2006072599. Em particular, os corticosteróides podem ser selecionados de



- éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17 fluorometil-sulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico e



- éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-fluorometil-sulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido furan-2-carboxílico.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de quantidades eficazes de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, como acima definido, opcionalmente junto com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um método

de tratar uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento quantidades eficazes de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, como acima definido.

5 A invenção fornece ainda o uso de compostos (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, como acima definido na preparação de um medicamento para a terapia de combinação por administração simultânea, sequencial ou separada do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, no tratamento de uma doença
10 inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Um outro aspecto da invenção fornece compostos da fórmula (I) do (Grupo II) e (Grupo IV),

onde

15 R^1 e R^3 são todos independente e apropriadamente um grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^2 é halo ou hidroxila;

20 R^4 é alquila C_1-C_8 substituído por $-NHR^5$, $-NR^5-CO-R^6$, $-NR^5-CO-NH-R^7$, $-NR^5-SO_2-R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-O-CO-NH-R^{12}$, $-O-CO-R^{13}$ ou $-CO-O-R^{14}$,

ou R^4 é alquinila C_3-C_8 opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

25 R^5 é hidrogênio ou alquila C_1-C_4 ;

30 R^6 é alquila C_1-C_4 , alquinila C_2-C_8 ou alcóxi C_1-C_4 em cada caso opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R^6 é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 10 membros tendo pelo menos

um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^7 é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

5 R^8 é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^9 é hidrogênio ou alquila C_1-C_4 ;

R^{10} é alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído por ciano, alcóxi C_1-C_4 , um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou por um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R^{10} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

15 R^{12} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^{13} é alquila C_1-C_4 ; e

R^{14} é hidrogênio, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} .

20 De acordo com os compostos da fórmula (I) do (Grupo II) e (Grupo IV), R^1 e R^3 são todos independentemente um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Preferivelmente, R^1 é um grupo carbocíclico aromático C_6 tal como fenila e R^3 é preferivelmente fenila ou um grupo carbocíclico C_6 tal como cicloexila.

De acordo com a fórmula (I), R^2 é apropriadamente hidroxila.

De acordo com a fórmula (I), R^4 é apropriadamente alquila C_1-C_8 substituído por $-CO-NR^9R^{10}$, onde R^9 é apropriadamente hidrogênio ou alquila C_1-C_4 . Preferivelmente R^9 é hidrogênio.

30 R^{10} é apropriadamente um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio,

oxigênio e enxofre. Preferivelmente R^{10} é um grupo isoxazol. Mais preferivelmente R^{10} é um grupo isoxazol 3-ligado.

Em um aspecto, a presente invenção fornece um medicamento compreendendo, separada ou juntamente, os compostos (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

Os compostos da fórmula (I) na forma livre ou salina ou de solvato agem como antagonistas muscarínicos, particularmente antagonista do receptor muscarínico M3, do mesmo modo inibindo a contração induzida por acetilcolina do músculo liso por exemplo no trato respiratório, trato digestivo e sistemas urinários como descrito na WO 2004/096800 e WO 2006/048225.

Os compostos da fórmula I na forma livre ou salina ou de solvato podem ser preparados usando-se os procedimentos descritos na WO 2004/096800 e WO 2006/048225.

Os compostos da fórmula (I) na forma livre podem ser convertidos na forma de sal, e vice versa, em uma maneira convencional. Os compostos na forma livre ou salina podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Os compostos da fórmula I podem ser recuperados de misturas de reação e purificados em uma maneira convencional. Isômeros, tais como enantiômeros, podem ser obtidos em uma maneira convencional, por exemplo por cristalização fracionada ou síntese assimétrica a partir de materiais de partida correspondente e assimetricamente substituídos, por exemplo opticamente ativos.

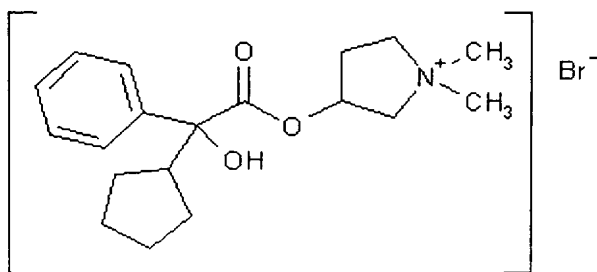
Sais farmaceuticamente aceitáveis do composto da fórmula I podem ser sais de adição de ácido, incluindo aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido benzóico, ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácido 3-hidroxinaftaleno-2-

carboxílico, hidróxi ácidos alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido fumárico, ácido maléico ou ácido succínico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico, ácido 4-metilbenzenossulfônico ou ácido benzenossulfônico.

- 5 Estes sais podem ser preparados a partir de compostos da fórmula I por procedimentos de formação de sal conhecidos. Solvatos farmaceuticamente aceitáveis são geralmente hidratos.

Sais de glicopirrônio incluem brometo de glicopirrônio, também conhecido como glicopirrolato, que é conhecido ser um agente antimuscarínico eficaz. Mais especificamente ele inibe a ligação de acetil colina aos receptores muscarínicos M3 do mesmo modo inibindo a broncoconstrição.

Glicopirrolato é um sal de amônio quaternário. Contraíons adequados são contraíons farmaceuticamente aceitáveis incluindo, por exemplo, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, 15 trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato ou trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanossulfonato e benzenossulfonato. Seu sal de brometo, isto é, brometo de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, tem a fórmula estrutural seguinte

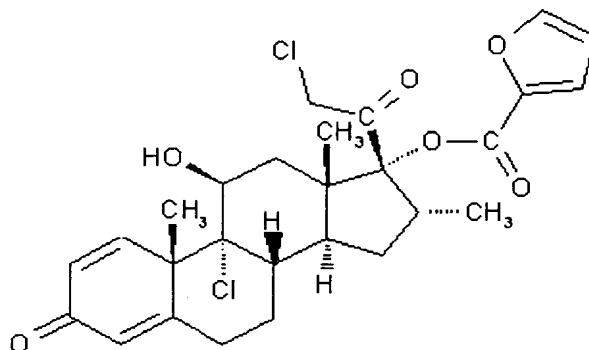


e pode ser preparado usando os procedimentos descritos na Patente US 2956062.

Glicopirrolato tem dois centros estereogênicos e consequentemente existe em quatro formas isoméricas, isto é, brometo de (3R,2'R)-, 25 (3S,2'R)-, (3R,2'S)- e (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, como descrito nos Relatórios Descritivos de Patente dos Estados

Unidos US 6307060 e US 6613795. Os conteúdos dos mesmos relatórios descritivos de patente são incorporados aqui por referência. A presente invenção inclui usar uma ou mais destas formas isoméricas, especialmente o isômero 3S,2'R, o isômero 3R,2'R ou o isômero 3R,2'S, assim incluindo enantiômeros únicos, misturas de diastereômeros, ou racematos, especialmente brometo de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetil-pirrolidínio.

Furoato de mometasona, (11 β , 16 α)-9,21-dicloro-17-[(2-furanil-carbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metilpregna-1, 4-dieno-3,20-diona, alternativa-mente designado 9 α ,21-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona 17-(2'-furoato), é um corticosteróide anti-inflamatório tópico que tem a estrutura química seguinte:



Furoato de mometasona e sua preparação são descritos em US 4472393. Seu uso no tratamento de asma é descrito em US 5889015. Seu uso no tratamento de outras doenças respiratórias é descrito em US 5889015, US 6057307, US 6057581, US 6677322, US 6677323 e US 6365581.

Os compostos da fórmula II são descritos, juntamente com procedimentos para sua preparação no pedido de patente internacional WO 02/00679, os conteúdos do qual são incorporados aqui por referência. Estes compostos exibem efeitos colaterais sistêmicos surpreendentemente baixos em doses terapeuticamente eficazes e têm uma duração longa de ação, com um potencial para a administração uma vez ao dia.

Em uma modalidade, T que é um grupo heterocíclico aromático tendo um anel heterocíclico de 5 membros com um, dois ou três heteroát-

mos do anel selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o anel heterocíclico sendo não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de halogênio, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, alquila C₁-C₄-tio, ciano ou hidróxi-alquila C₁-C₄ e o anel heterocíclico sendo opcionalmente fundido a um anel de benzeno. Tais grupos heterocíclicos aromáticos preferidos incluem aqueles em que o anel heterocíclico tem um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel ou um átomo de oxigênio e um ou dois átomos de nitrogênio no anel, ou um átomo de enxofre e um ou dois átomos de nitrogênio no anel, especialmente um anel de pirrol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, imidazol, pirazol, furazano, tiazol ou tiadiazol. Grupos heterocíclicos aromáticos especialmente preferidos são grupos pirrolila, furila e tienila opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados de halogênio (particularmente cloro ou bromo), alquila C₁-C₄ (particularmente metila ou etila), haloalquila C₁-C₄ (particularmente trifluoro-metila), alcóxi C₁-C₄ (particularmente metóxi), alquiltio C₁-C₄ (particularmente metiltio), ciano ou hidróxi-alquila C₁-C₄ (particularmente hidroximatila); grupos isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila ou tiadiazolila opcionalmente substituídos por um ou dois grupos alquila C₁-C₄; e grupos benzofurila, benzotienila e benzofurazanila.

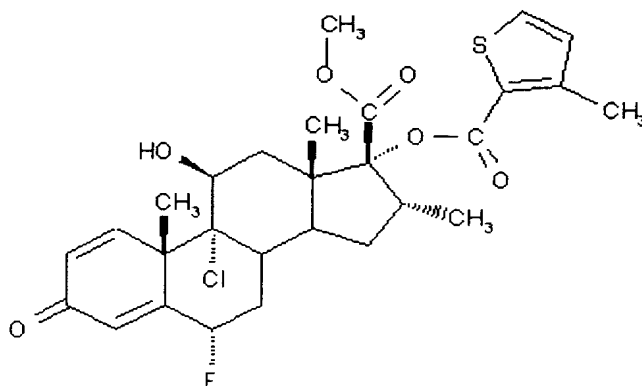
Em uma outra modalidade, T que é um grupo heterocíclico aromático tendo um anel heterocíclico de 6 membros com um, dois ou três heteroátomos do anel, preferivelmente nitrogênio, o anel heterocíclico sendo não-substituído ou substituído por um ou mais, preferivelmente um, dois ou três, substituintes selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alcóxi C₁-C₄, amino, alquila C₁-C₄-amino, di-(alquila C₁-C₄)amino, alquila C₁-C₄, hidróxi-alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, ou alquiltio C₁-C₄, e o anel heterocíclico sendo opcionalmente fundido a um anel de benzeno. Tais grupos heterocíclicos aromáticos preferidos incluem aqueles em que o grupo heterocíclico tem um ou dois átomos de nitrogênio no anel, especialmente um anel de piridina, pirimidina, pirazina ou piridazina. Grupos heterocíclicos aromáticos especialmente preferidos são grupos piridila, pirimidinila e pirazinila, opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados de

halogênio (particularmente cloro) ou alquila C₁-C₄ (especialmente metila ou n-butila).

Em compostos da fórmula II, o grupo metila indicado na posição 16 do sistema de anel de cortico-esteróide pode estar na conformação alfa ou beta. Compostos de 16- α -metila são preferidos.

Compostos especialmente preferidos da fórmula II são aqueles onde o grupo 16-metila indicado tem a conformação alfa e T é 5-metil-2-tienila, N-metil-2-pirrolila, ciclopropila, 2-furila, 3-metil-2-furila, 3-metil-2-tienila, 5-metil-3-isoxazolila, 3,5-dimetil-2-tienila, 2,5-dimetil-3-furila, 4-metil-2-furila, 4-(dimetilamino)fenila, 4-metilfenila, 4-etilfenila, 2-piridila, 4-pirimidila ou 5-metil-2-pirazinila ou o grupo 16-metila indicado tem a conformação beta e R é ciclopropila.

Um composto particularmente preferido da fórmula II é éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta-[a]fenantren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico, que tem a fórmula



Os compostos da fórmula II em que T contém um grupo básico são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto da fórmula I incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético,

ácido propiônico e ácido butírico, ácidos hidróxi alifáticos tais como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido maléico ou ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, ácidos hidróxi aromáticos tais como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidróxi-naftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos da fórmula II por procedimentos de formação de sal conhecidos.

A administração do medicamento ou composição farmacêutica como acima descrito, isto é, com (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em mistura ou separada, é preferivelmente por inalação, isto é, (A), (B) e (C) do Grupo I, Grupo II, Grupo III, ou Grupo IV respectivamente, ou a mistura dos mesmos estão na forma inalável.

A forma inalável do medicamento pode ser, por exemplo, uma composição atomizável tal como um aerossol compreendendo os ingredientes ativos, isto é, (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, separadamente ou em mistura, em solução ou dispersão em um propelente, ou uma composição nebulizável compreendendo uma solução ou dispersão do ingrediente ativo em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico. Por exemplo, a forma inalável do medicamento pode ser um aerossol compreendendo uma mistura de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em solução ou dispersão em um propelente, ou uma combinação de um aerossol contendo (A) e (B) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em solução ou dispersão em um propelente com um aerossol contendo (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em solução ou dispersão em um propelente. Em um outro exemplo, a forma inalável é uma composição nebulizável compreendendo uma dispersão de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em

um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico, ou uma combinação de uma dispersão de (A) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em um tal meio com uma dispersão de (B) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em um tal meio e uma dispersão de (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em um tal meio.

Uma composição de aerossol adequada para o uso como a forma inalável do medicamento pode compreender o ingrediente ativo em solução ou dispersão em um propelente, que pode ser escolhido de qualquer um dos propelentes conhecidos na técnica. Tais propelentes adequados incluem hidrocarbonetos tais como n-propano, n-butano ou isobutano ou misturas de dois ou mais tais hidrocarbonetos, e hidrocarbonetos substituídos por halogênio, por exemplo metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos ou ciclobutanos substituídos por cloro e/ou flúor, tais como diclorodifluorometano (CFC-12), triclorofluorometano (CFC-11), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (CFC-114) ou, particularmente, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227), difluoroclorometano (HCFC-22) ou misturas de dois ou mais de tais hidrocarbonetos substituídos por halogênio.

Onde o ingrediente ativo está presente em suspensão no propelente, isto é, onde ele está presente na forma dispersa particulada no propelente, a composição de aerossol também pode conter um lubrificante e um tensoativo, que podem ser escolhidos daqueles lubrificantes e tensoativos conhecidos na técnica. Outras composições de aerossol adequadas incluem composições de aerossol livres de tensoativo ou substancialmente livres de tensoativo. A composição de aerossol pode conter até cerca de 5% em peso, por exemplo 0,0001 a 5%, 0,001 a 5%, 0,001 a 3%, 0,001 a 2%, 0,001 a 1%, 0,001 a 0,1%, ou 0,001 a 0,01%, mas preferivelmente 0,01 a 0,5% em peso do ingrediente ativo, com base no peso do propelente. Onde presente, o lubrificante e tensoativo podem estar em uma quantidade até 5% e 0,5% respectivamente em peso da composição de aerossol. A composição de aerossol também pode conter um co-solvente tal como etanol em uma quanti-

dade até 30% em peso da composição, particularmente para a administração a partir de um dispositivo de inalação de dose medida pressurizado. A composição de aerossol pode conter ainda um agente de volume, por exemplo um açúcar tal como lactose, sacarose, dextrose, manitol ou sorbitol, em
5 uma quantidade, por exemplo, de até 20%, usualmente 0,001 a 1%, em peso da composição.

Em uma outra modalidade da invenção, a forma inalável do medicamento é um pó seco, isto é, (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, estão presentes em um pó seco
10 compreendendo (A), (B) e (C) finamente divididos do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, opcionalmente junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável particulado, que pode ser um ou mais materiais conhecidos como veículos farmaceuticamente aceitáveis, preferivelmente escolhidos de materiais conhecidos como veículos em
15 composições de inalação de pó seco, por exemplo sacarídeos, incluindo monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e álcoois de açúcar tais como arabinose, glicose, frutose, ribose, manose, sacarose, trealose, lactose, maltose, amidos, dextrano, manitol ou sorbitol. Um veículo especialmente preferido é lactose, por exemplo lactose monoidratada ou lactose anidra.
20 O pó seco pode estar contido como doses unitárias em cápsulas, por exemplo, de gelatina ou plástico, ou em cartelas (por exemplo de alumínio ou plástico), para o uso em um dispositivo de inalação de pó seco, que pode ser um dispositivo de dose única ou dose múltipla, preferivelmente em unidades de dosagem de (A), (B) e/ou (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou
25 (Grupo IV) respectivamente, juntamente com o veículo em quantidades para levar o peso total do pó por cápsula ou unidade de dose pré medida adequada tal como cartela de 5 mg a 50 mg. Alternativamente, o pó seco pode estar contido em um reservatório em um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla (MDDPI) adaptado para liberar, por exemplo, 1 a 25 mg de
30 pó seco por acionamento.

Na forma particulada finamente dividida do medicamento, e na composição de aerossol onde pelo menos um dos ingredientes ativos estão

presentes na forma particulada, o ingrediente ativo pode ter um diâmetro de partícula médio de até cerca de 10 μm , por exemplo 0,1 a 5 μm , preferivelmente 1 a 5 μm . O veículo particulado, onde presente, geralmente tem um diâmetro de partícula máximo até 500 μm , preferivelmente até 400 μm , e
5 convenientemente tem um diâmetro de partícula médio de 40 a 300 μm , por exemplo 50 a 250 μm . O tamanho de partícula do ingrediente ativo, e aquele de um veículo particulado onde presente em composições de pó seco, pode ser reduzido ao nível desejado por métodos convencionais, por exemplo por trituração em um moinho de jato de ar, moinho de esferas ou moinho vibra-
10 dor, peneiração, microprecipitação, secagem por pulverização, liofilização ou cristalização controlada a partir de solventes convencionais ou a partir de meios supercríticos.

O medicamento inalável pode ser administrado usando um dispositivo de inalação adequado para a forma inalável, tais dispositivos sendo
15 bem conhecidos na técnica. Consequentemente, a invenção também fornece um produto farmacêutico compreendendo um medicamento ou composição farmacêutica como acima descrito na forma inalável como acima descrito em associação com um ou mais dispositivos de inalação. Em um outro aspecto, a invenção fornece um dispositivo de inalação, ou um pacote de
20 dois ou mais dispositivos de inalação, contendo um medicamento ou composição farmacêutica como acima descrito na forma inalável como acima descrito.

Onde a forma inalável do ingrediente ativo é uma composição de aerossol, o dispositivo de inalação pode ser um frasco de aerossol fornecido com uma válvula adaptada para liberar uma dose medida, tal como 10 a
25 100 μl , por exemplo 25 a 50 μl , da composição, isto é, um dispositivo conhecido como um inalador de dose medida. Tais frascos de aerossol adequados e procedimentos para conter dentro deles composições de aerossol sob pressão são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica de terapia de
30 inalação. Por exemplo, uma composição de aerossol pode ser administrada a partir de uma lata revestida, por exemplo como descrito na EP-A-0642992.

Onde a forma inalável do ingrediente ativo é uma dispersão ne-

bulizável aquosa, orgânica ou aquosa/orgânica, o dispositivo de inalação pode ser um nebulizador conhecido, por exemplo um nebulizador pneumático convencional tal como um nebulizador de jato de ar, ou um nebulizador ultrassônico, que pode conter, por exemplo, de 1 a 50 ml, comumente 1 a 10 ml, da dispersão; ou um nebulizador manual, algumas vezes referido como um inalador de névoa suave ou pulverização suave, por exemplo um dispositivo eletronicamente controlado tal como um AERx (Aradigm, US) ou Aerodose (Aerogen), ou um dispositivo mecânico tal como um nebulizador RES-PIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volumes nebulizados muito menores, por exemplo 10 a 100 µl, do que nebulizadores convencionais.

Onde a forma inalável do ingrediente ativo é a forma particulada finamente dividida, o dispositivo de inalação pode ser, por exemplo, um dispositivo de inalação de pó seco adaptado para liberar o pó seco de uma cápsula ou cartela contendo um pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou (B) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV), respectivamente, ou um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla (MDDPI) adaptado para liberar, por exemplo, 3 a 25 mg de pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou (B) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, por acionamento. A composição de pó seco preferivelmente contém um diluente ou veículo, tal como lactose, e um composto que ajuda a proteger contra deterioração do desempenho do produto devido à umidade e/ou melhorar as propriedades físicas (tais como fluxo, dispersão) do pó seco, por exemplo estearato de magnésio, tipicamente 0,05 a 2,0%. Tais dispositivos de inalação de pó seco adequados são bem conhecidos. Por exemplo, um dispositivo adequado para a liberação de pó seco na forma encapsulada é aquele descrito na US 3991761, enquanto dispositivos de MDDPI adequados incluem aqueles descritos na WO 97/20589, WO 97/30743 e WO 05/37353.

O medicamento da invenção é preferivelmente uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de (A) como acima definido, (B) como acima definido, e (C) como acima definido do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, preferivelmente juntamente com

pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável como acima descrito.

Uma dose diária adequada do composto (A) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para inalação pode ser de 20 µg a 2000 µg, por exemplo de 20 a 1500 µg, de 20 a 1000 µg, preferivelmente de 50 a 800 µg, por exemplo de 100 a 600 µg ou de 100 a 500 µg.

Uma dose diária adequada do composto (B) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para inalação pode ser de 10 µg a 2000 µg, preferivelmente de 20 a 1000 µg, e especialmente de 20 a 800 µg, por exemplo de 100 a 500 µg.

Uma dose diária adequada do composto (C), do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para inalação 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, preferivelmente de 200 a 500 µg, por exemplo de 200 a 400 µg.

Uma dose unitária adequada do composto (A), do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para inalação pode ser de 10 µg a 2000 µg, preferivelmente de 20 a 1000 µg, e especialmente de 20 a 800 µg, por exemplo de 100 a 500 µg.

Uma dose unitária adequada do composto (B), do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para inalação pode ser de 20 µg a 2000 µg, por exemplo de 20 a 1500 µg, de 20 a 1000 µg, preferivelmente de 50 a 800 µg, por exemplo de 100 a 600 µg ou de 100 a 500 µg.

Uma dose unitária adequada do composto (C), do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, para inalação 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, preferivelmente de 200 a 500 µg, por exemplo de 200 a 400 µg.

Estas doses unitárias podem ser administradas uma vez ou duas vezes diariamente de acordo com as doses diárias mencionadas acima. Uma dose única é preferida visto que esta é conveniente para o paciente e favorece a complacência. As doses exatas de (A), (B) e (C) do (Grupo I),

(Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente usadas naturalmente dependerão da condição a ser tratada, do paciente, da formulação e da eficiência do dispositivo de inalação.

Em uma modalidade preferida da invenção, o medicamento da
5 invenção é uma composição farmacêutica que é um pó seco em uma cápsula contendo doses unitárias de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, por exemplo para inalação a partir de um inalador de cápsula única, a cápsula apropriadamente contendo uma dose unitária de (A) por exemplo como acima descrito, uma dose unitária de (B),
10 por exemplo como acima descrito, e uma dose unitária de (C), por exemplo como acima descrito, do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável como acima descrito em uma quantidade para levar o peso total de pó seco por cápsula até entre 5 mg e 50 mg, por exemplo 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20
15 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg ou 50 mg.

Em uma outra modalidade preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um pó seco para a administração a partir de um reservatório de um inalador de pó seco de dose múltipla adaptado para liberar, por exemplo, 3 mg a 25 mg de pó contendo
20 uma dose unitária de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, por acionamento.

Em uma outra modalidade preferida da invenção, o medicamento da invenção é uma composição farmacêutica que é um aerossol compreendendo (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV)
25 respectivamente, como acima descrito em um propelente como acima descrito, opcionalmente junto com um tensoativo e/ou um agente de volume e/ou um co-solvente tal como etanol como acima descrito, para a administração a partir de um inalador de dose medida adaptado para liberar uma quantidade de aerossol contendo uma dose unitária de (A), uma dose unitária de (B), uma dose unitária de (C), do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou
30 (Grupo IV) respectivamente, ou uma fração conhecida de uma dose unitária de (A), uma fração conhecida de uma dose unitária de (B), e uma fração co-

nhecida de uma dose unitária de (C) por acionamento do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente. Assim se, por exemplo, o inalador libera metade das doses unitárias de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV), respectivamente por acionamento, as doses unitárias podem ser administradas por dois acionamentos do inalador.

De acordo com o acima, a invenção também fornece um kit farmacêutico compreendendo (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, como acima definido em formas de dosagem unitária separadas, as ditas formas sendo adequadas para a administração de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, em quantidades eficazes. Um tal kit apropriadamente compreende ainda um ou mais dispositivos de inalação para a administração de (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente. Por exemplo, o kit pode compreender um ou mais dispositivos de inalação de pó seco adaptados para liberar o pó seco de uma cápsula, juntamente com cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A), cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (B) e cápsulas contendo um pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente. Em um outro exemplo, o kit pode compreender um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla contendo no reservatório do mesmo um pó seco compreendendo (A), um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla contendo no reservatório do mesmo um pó seco compreendendo (B) e um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla contendo no reservatório do mesmo um pó seco compreendendo (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente. Em um outro exemplo, o kit pode compreender um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla contendo no reservatório do mesmo um pó seco compreendendo (B) e um dispositivo de inalação de pó seco de dose múltipla contendo no reservatório do mesmo um pó seco compreendendo uma mistura de (A) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente. Ainda em um outro exemplo, o kit pode compreender um inalador de

dose medida contendo um aerossol compreendendo (A) em um propelente, um inalador de dose medida contendo um aerossol compreendendo (B) em um propelente, e um inalador de dose medida contendo um aerossol compreendendo (C) em um propelente do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou
5 (Grupo IV) respectivamente.

Medicamentos da invenção são vantajosos no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, exibindo propriedades broncodilatadoras e anti-inflamatórias altamente eficazes. Por exemplo, é possível usar a terapia de combinação da invenção para reduzir as doses
10 de corticosteróide necessárias para um efeito terapêutico dado comparado com aqueles necessários usando tratamento com um corticosteróide sozinho, do mesmo modo minimizando efeitos colaterais possivelmente indesejáveis. Em particular, estas combinações, particularmente onde (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente,
15 estão na mesma composição, facilitam a realização de um efeito anti-inflamatório elevado, tal que a quantidade de corticosteróide necessária para um efeito anti-inflamatório dado pode ser reduzida quando usadas em mistura com (A) e (B) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, do mesmo modo reduzindo o risco de efeitos colaterais indesejáveis a partir da exposição repetida ao esteróide envolvido no tratamento de
20 doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas. Além disso, usando as combinações da invenção, particularmente usando composições contendo (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, os medicamentos que têm um início rápido de ação e uma duração longa de ação podem ser preparados. Além disso, usando tal terapia de
25 combinação, medicamentos que resultam em uma melhora significativa na função pulmonar podem ser preparados. Em um outro aspecto, usando a terapia de combinação da invenção, medicamentos que fornecem controle eficaz de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, ou uma redução em exacerbações de tais doenças, podem ser preparados. Em um
30 outro aspecto, usando composições da invenção contendo (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, medicamen-

tos que reduzem ou eliminam a necessidade para o tratamento com medicamentos de resgate de ação curta tal como salbutamol ou terbutalina, podem ser preparados; assim composições da invenção contendo (A), (B) e (C) do (Grupo I), (Grupo II), (Grupo III), ou (Grupo IV) respectivamente, facilitam o tratamento de uma doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas com um único medicamento.

O tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas de acordo com a invenção pode ser tratamento sintomático ou profilático. Doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer que seja o tipo ou gênese incluindo tanto asma intrínseca (não alérgica) e asma extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercícios, asma ocupacional e asma induzida a seguir de infecção bacteriana. O tratamento da asma também deve ser entendido como compreendendo tratamento de pacientes, por exemplo de menos do que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas de respiração ofegante e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças com respiração dificultosa", uma categoria de pacientes estabelecida de maior preocupação médica e agora frequentemente identificada como asmáticos incipientes ou de fase inicial. (Por conveniência esta condição asmática particular é referida como "síndrome da respiração dificultosa em crianças".)

A eficácia profilática no tratamento da asma será evidenciada por frequência ou severidade reduzidas de ataque sintomático, por exemplo de ataque agudo asmático ou broncoconstritor, melhora na função pulmonar ou hiperreatividade melhorada das vias aéreas. Ela pode ser evidenciada ainda por necessidade reduzida por outra, terapia sintomática, isto é, terapia para ou intencionada a restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo anti-inflamatório (por exemplo corticosteróide) ou broncodilatador. O benefício profilático na asma em particular pode estar evidente em pacientes propensos à "dispnéia matinal". "Dispnéia matinal" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo entre as horas

de cerca de 4 a 6 am, isto é, em um tempo normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas e condições às quais a presente invenção é aplicável incluem lesão pulmonar aguda (ALI), síndrome da angústia respiratória em adultos ou aguda (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica, doença das vias aéreas ou pulmonar (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crônica e enfisema, bronquiectasia e exacerbação de hiperreatividade das vias aéreas consequente a outra terapia medicamentosa, em particular outra terapia medicamentosa inalada. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, se crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer que seja o tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

A invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes.

Exemplos

Composto A1

Brometo de (R)-3-(2-hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]octano (uma quinuclidina) ou ((R)-3-((R)-2-cicloexil-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano como descrito ou é preparado usando os procedimentos descritos na WO 2004/096800 e WO 2006/048225.

Composto B1

Fumarato de formoterol diidratado como descrito na Patente U.S. Nº 3.994.974 ou Patente U.S. Nº 5.684.199.

Composto C1

Furoato de mometasona

Este composto é preparado usando os procedimentos descritos na US 4472393.

Exemplos 1 a 60

- Cápsulas de gelatina adequadas para o uso em um inalador de cápsula tal como aquele descrito na US 3991761 e EP 1270034 são preparadas, cada cápsula contendo um pó seco obtido misturando-se o Composto A1, Composto B1 e Composto C1, que foram moídos a um diâmetro de partícula médio de 1 a 5 μm e lactose monoidratada tendo um diâmetro de partícula abaixo de 300 μm , as quantidades sendo como mostradas na tabela 1 abaixo:

Tabela 1

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
1	50	10	20	19930
2	50	10	40	199100
3	50	10	80	19860
4	50	10	100	19840
5	50	10	120	19820
6	50	10	140	19800
7	50	10	160	19780
8	50	10	180	19760
9	50	10	200	19740
10	50	10	220	19720
11	50	10	240	19700
12	50	10	300	19640
13	50	10	500	19440
14	50	10	1000	18940
15	50	10	20	24920
16	50	10	40	24900
17	50	10	80	24860
18	50	10	100	24840
19	50	10	120	24820
20	50	10	140	24800
21	50	10	160	24780

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
22	50	10	180	24760
23	50	10	200	24740
24	50	10	220	24720
25	50	10	240	24700
26	50	10	300	24640
27	50	10	500	24440
28	50	10	1000	23940
29	100	10	20	14870
30	100	10	40	14850
31	100	10	80	14810
32	100	10	100	14790
33	100	10	120	14770
34	100	10	140	14750
35	100	10	160	14730
36	100	10	180	14710
37	100	10	200	14690
38	100	10	220	14670
39	100	10	240	14650
40	100	10	300	14590
41	100	10	500	14390
42	100	10	1000	13890
43	100	10	20	24870
44	100	10	40	24850
45	100	10	80	24890
46	100	10	100	24790
47	100	10	120	24770
48	100	10	140	24750
49	100	10	160	24730
50	100	10	180	24710

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
51	100	10	200	24690
52	100	10	220	24670
53	100	10	240	24650
54	100	10	300	24590
55	100	10	500	24390
56	100	10	1000	23890

Exemplos 57 a 98

- Um pó seco adequado para a liberação a partir do reservatório do inalador de pó seco de dose múltipla descrito na WO 97/20589 é preparado misturando-se o Composto A1, Composto B1 e Composto C1, que foram moídos a um diâmetro de partícula médio de 1 a 5 μm e lactose monoi-
- 5 dratada tendo um diâmetro de partícula abaixo de 300 μm , as quantidades sendo como mostradas na tabela 2 abaixo:

Tabela 2

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
57	50	10	20	4920
58	50	10	40	4900
59	50	10	80	4860
60	50	10	100	4840
61	50	10	120	4820
62	50	10	140	4800
63	50	10	160	4780
64	50	10	180	4760
65	50	10	200	4740
66	50	10	220	4720
67	50	10	240	4700
68	50	10	300	4640
69	50	10	500	4440

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
70	50	10	1000	3940
71	100	10	20	9870
72	100	10	40	9850
73	100	10	80	9810
74	100	10	100	9790
75	100	10	120	9770
76	100	10	140	9750
77	100	10	160	9730
78	100	10	180	9710
79	100	10	200	9690
80	100	10	220	9670
81	100	10	240	9650
82	100	10	300	9590
83	100	10	500	9390
84	100	10	1000	8890
85	150	10	20	14820
86	150	10	40	14800
87	150	10	80	14760
88	150	10	100	14740
89	150	10	120	14720
90	150	10	140	14700
91	150	10	160	14680
92	150	10	180	14660
93	150	10	200	14640
94	150	10	220	14620
95	150	10	240	14600
96	150	10	300	14540
97	150	10	500	14340
98	150	10	1000	13840

Exemplos 99 a 126

Um pó seco adequado para a liberação a partir da unidade de dose pré medida ou cartela do inalador de pó seco de dose múltipla descrito na WO 05/37353 é preparado misturando-se o Composto A1, Composto B1 e Composto C1, que foram moídos a um diâmetro de partícula médio de 1 a 5 μm e lactose monoidratada tendo um diâmetro de partícula abaixo de 300 μm , as quantidades sendo como mostradas na tabela 3 abaixo:

Tabela 3

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
99	100	10	50	9840
100	100	10	100	9790
101	100	10	150	9740
102	100	10	200	9690
103	100	10	250	9640
104	100	10	300	9590
105	100	10	350	9540
106	100	20	50	9830
107	100	20	100	9780
108	100	20	150	9730
109	100	20	200	9680
110	100	20	250	9630
111	100	20	300	9580
112	100	20	350	9530
113	150	10	50	14790
114	150	10	100	14740
115	150	10	200	14640
116	150	10	400	14440
117	150	10	600	14240
118	150	10	800	14040
119	150	10	1000	13840

Exemplo	Composto A1 (Partes)	Composto B1 (Partes)	Composto C1 (Partes)	Lactose (Partes)
120	150	20	50	14780
121	150	20	100	14730
122	150	20	200	14630
123	150	20	400	14430
124	150	20	600	14230
125	150	20	800	14030
126	150	20	1000	13830

Exemplos 127 a 171

Um pó seco adequado para a liberação a partir do reservatório do inalador de pó seco de dose múltipla descrito na WO 97/20589 é preparado misturando-se o Composto A1, Composto B1 e Composto C1, que foram moídos a um diâmetro de partícula médio de 1 a 5 μm e lactose monoidratada tendo um diâmetro de partícula abaixo de 300 μm , as quantidades sendo como mostradas na tabela 2 mas também contendo 0,5% de estearato de magnésio em peso.

Exemplos 172 a 201

Um pó seco adequado para a liberação a partir do reservatório do inalador de dose múltipla descrito na WO 97/20589 é preparado misturando-se o Composto A1, Composto B1 e Composto C1, que foram moídos a um diâmetro de partícula médio de 1 a 5 μm e lactose monoidratada tendo um diâmetro de partícula abaixo de 300 μm , as quantidades sendo como mostradas nas tabela 3 mas também contendo 1% de estearato de magnésio em peso.

Exemplos 202 a 210

Formulações de aerossol são preparadas dispensando-se ingredientes ativos micronizados, Composto A1, Composto B1 e Composto C1, e se necessário, lactose como agente de volume em um frasco, selando o frasco com uma válvula de medição, injetando o etanol/propelente pré mistos e tensoativo opcional no frasco através da válvula e submetendo o frasco à energia ultrassônica para dispersar as partículas sólidas. Os componentes

e quantidades usados são mostrados na tabela 4 abaixo, onde OA significa ácido oléico:

Tabela 4

Exemplo	Cpd. A1 (Partes)	Cpd. B1 (Partes)	Cpd. C1 (Partes)	HFA134a (Partes)	HFA227 (Partes)	Etanol (Partes)	AO (Partes)	Lactose (Partes)
202	50	2	100	36500	60750	2500	-	70
203	50	2	100	97000	-	2500	-	90
204	50	2	100	30500	67000	2500	0.5	100
205	20	2	100	98000	-	2500	1	-
206	20	2	100	-	98000	2000	1	-
207	20	2	100	30000	67000	2250	0,2	90
208	20	2	100	30000	60000	2000	0.8	-
209	20	2	100	30000	67000	2250	0,2	90
210	20	2	50	-	98000	2000	1	-

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento compreendendo, separado ou juntamente

(A) um sal de glicopirrônio;

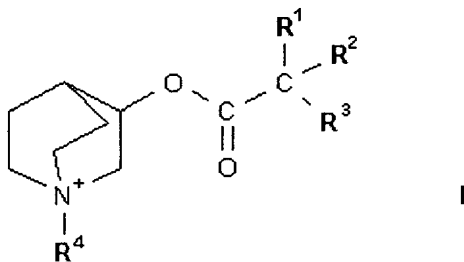
5 (B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e

(C) um corticosteróide selecionado de propionato de fluticasona, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17 fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido furan-2-carboxílico, e budesonida;

15 para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

2. Medicamento compreendendo, separado ou juntamente

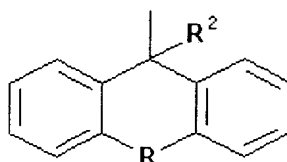
(A) compostos da fórmula I



na forma de sal ou zwitteriônica em que

20 R¹ e R³ são todos independentemente um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou -CR¹R²R³ juntos formam um grupo da fórmula



onde R é uma ligação, -O-, -S-, -CH₂-, -CH = CH-, -CH₂-CH₂-, amino ou -N(CH₃)-;

R² é hidrogênio, halo, hidróxi, alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído por hidróxi;

5 R⁴ é alquila C₁-C₈ substituído por -NHR⁵, -NR⁵-CO-R⁶, -NR⁵-CO-NH-R⁷, -NR⁵-SO₂-R⁸,

-CO-NR⁹R¹⁰, -OR¹¹, -O-CO-NHR¹², -O-CO-R¹³ ou -CO-O-R¹⁴,

ou R⁴ é alquinila C₃-C₁₀ opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo
10 heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R⁵ é hidrogênio ou alquila C₁-C₈;

R⁶ é alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₁₀ ou alcóxi C₁-C₈ em cada caso opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a
15 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R⁶ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;
20

R⁷ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅ ou grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅;

R⁸ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅ ou grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅;

25 R⁹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₈;

R¹⁰ é hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído por ciano, amino, nitro, carbóxi, alcóxi C₁-C₈, um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou por um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitro-
30 gênio, oxigênio e enxofre,

ou R¹⁰ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo me-

nos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{11} é hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 -alcóxi C_1-C_8 ou alquila $C_1-C_8-O-R^{15}$;

5 R^{12} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^{13} é alquila C_1-C_8 ou um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

10 R^{14} é hidrogênio, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , alquenila C_1-C_8 , ou alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^{15} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ; e

15 onde cada grupo carbocíclico C_3-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, alquila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloalquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e
20 cada grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, alquila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloalquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um
25 heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

(B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e

30 (C) um corticosteróide selecionado de propionato de fluticasona, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17 fluorometilsulfanilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-do-decaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico, éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-fluorometilsulfa-

nilcarbonil-11-hidróxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido furan-2-carboxílico, e budesonida;

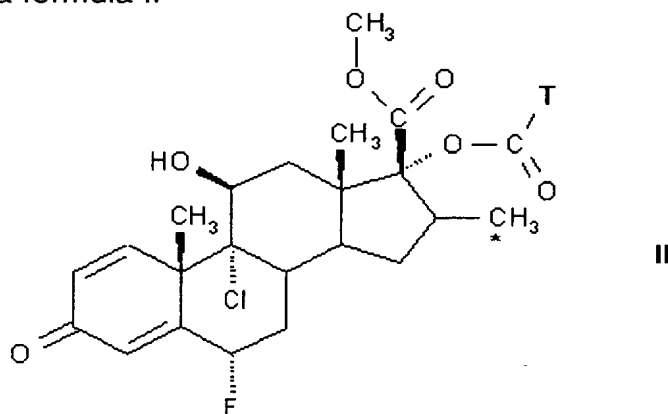
5 para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

3. Medicamento compreendendo, separado ou juntamente

(A) um sal de glicopirrônio;

(B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e

10 (C) um corticosteróide selecionado de furoato de mometasona e um composto da fórmula II

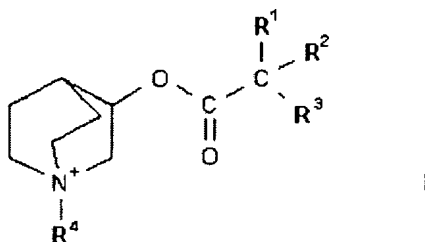


onde T é um grupo orgânico cíclico monovalente tendo de 3 a 15 átomos no sistema de anel;

15 para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

4. Medicamento compreendendo, separado ou juntamente

(A) compostos da fórmula I

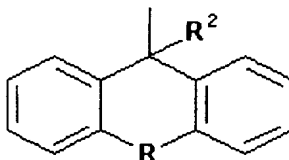


na forma de sal ou zwitteriônica em que

R¹ e R³ são todos independentemente um grupo carbocíclico C₃-

C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou -CR¹R²R³ juntos formam um grupo da fórmula



5 onde R é uma ligação, -O-, -S-, -CH₂-, -CH = CH-, -CH₂-CH₂-, amino ou -N(CH₃)-;

R² é hidrogênio, halo, hidróxi, alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído por hidróxi;

R⁴ é alquila C₁-C₈ substituído por -NHR⁵, -NR⁵-CO-R⁶, -NR⁵-CO-NH-R⁷, -NR⁵-SO₂-R⁸,

10 -CO-NR⁹R¹⁰, -OR¹¹, -O-CO-NHR¹², -O-CO-R¹³ ou -CO-O-R¹⁴,
ou R⁴ é alquinila C₃-C₁₀ opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel se-

15 lecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R⁵ é hidrogênio ou alquila C₁-C₈;

R⁶ é alquila C₁-C₈, alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₁₀ ou alcóxi C₁-C₈ em cada caso opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

20 ou R⁶ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅, grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅, ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

25 R⁷ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅ ou grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅;

R⁸ é um grupo carbocíclico C₃-C₁₅ ou grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅;

R⁹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₈;

R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído por ciano, amino, nitro, carbóxi, alcóxi C_1-C_8 , um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou por um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

ou R^{10} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

R^{11} é hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 -alcóxi C_1-C_8 ou alquila $C_1-C_8-O-R^{15}$;

R^{12} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^{13} é alquila C_1-C_8 ou um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

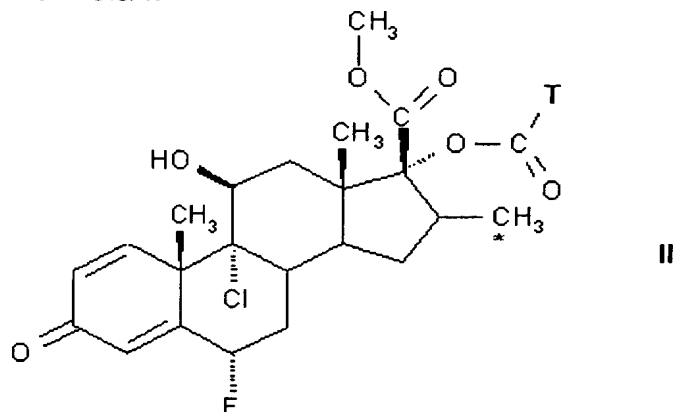
R^{14} é hidrogênio, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , alquenila C_1-C_8 , ou alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído por um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ;

R^{15} é um grupo carbocíclico C_3-C_{15} ou grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} ; e

onde cada grupo carbocíclico C_3-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, alquila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloalquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e cada grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, alquila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloalquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbocíclico C_3-C_{15} e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

(B) um agonista de beta-2 adrenoceptor selecionado de salmeterol e formoterol, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo; e

(C) um corticosteróide selecionado de furoato de mometasona e um composto da fórmula II



5 onde T é um grupo orgânico cíclico monovalente tendo de 3 a 15 átomos no sistema de anel;

para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

5. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2 onde o dito corticosteróide é propionato de fluticasona.

6. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2 onde o dito corticosteróide é budesonida.

7. Medicamento de acordo com a reivindicação 3 ou 4 onde o dito corticosteróide é furoato de mometasona.

15 8. Medicamento de acordo com a reivindicação 3 ou 4 onde o dito corticosteróide é um composto da fórmula II.

9. Medicamento de acordo com a reivindicação 8, em que o dito composto da fórmula II compreende

20 T que é um grupo heterocíclico aromático tendo um anel heterocíclico de 6 membros com um ou dois anéis átomos de nitrogênio, o anel heterocíclico sendo não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de halogênio, ciano, hidroxila, alcóxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquila C₁-C₄)amino, alquila C₁-C₄, hidróxi-alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄, ou alquiltio C₁-C₄ e o anel heterocíclico sendo

opcionalmente fundido a um anel de benzeno.

10. Medicamento de acordo com a reivindicação 9 em que o dito composto da fórmula II compreende

5 T é 5-metil-2-tienila, N-metil-2-pirrolila, ciclopropila, 2-furila, 3-metil-2-furila, 3-metil-2-tienila, 5-metil-3-isoxazolila, 3,5-dimetil-2-tienila, 2,5-dimetil-3-furila, 4-metil-2-furila, 4-(dimetilamino)fenila, 4-metilfenila, 4-etilfenila, 2-piridila, 4-pirimidila ou 5-metil-2-pirazinila ou o grupo 16-metila indicado tem a conformação beta e R é ciclopropila.

10 11. Medicamento de acordo com a reivindicação 10, em que o dito composto da fórmula II é éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-flúor-11-hidróxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta-[a]fenantren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico.

15 12. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, que é uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de quantidades eficazes de (A), (B) e (C) opcionalmente junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

20 13. Medicamento de acordo com a reivindicação 2 ou 4, em que (A) é um composto da fórmula I na forma livre ou salina ou de solvato onde, R^1 e R^3 são todos independentemente um grupo carbocíclico C_3-C_{15} , grupo carbocíclico aromático C_6-C_{15} , ou um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

25 R^2 é hidroxila;
 R^4 é alquila C_1-C_8 substituído por $-CO-NR^9R^{10}$;
 R^9 é hidrogênio ou alquila C_1-C_4 ; e
 R^{10} é um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre;
 30 onde cada grupo carbocíclico C_3-C_{15} é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, alquila C_1-C_8 (por exemplo metila ou etila), haloalquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , $-SO_2NH_2$, um grupo carbo-

cíclico C₃-C₁₅ e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e cada grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅ é opcionalmente substituído por halo (por exemplo flúor, cloro ou bromo), ciano, hidróxi, amino, nitro, carbóxi, 5 alquila C₁-C₈ (por exemplo metila ou etila), haloalquila C₁-C₈, alcóxi C₁-C₈, alquilcarbonila C₁-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, -SO₂NH₂, um grupo carbocíclico C₃-C₁₅ e um grupo heterocíclico de 4 a 12 membros tendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

14. Medicamento de acordo com a reivindicação 2 ou 4, em que 10 (A) é brometo de (R)-3-(2-Hidróxi-2,2-difenil-acetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]octano (uma quinuclidina) ou ((R)-3-((R)-2-cicloexil-2-hidróxi-2-fenilacetóxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano.

15. Medicamento de acordo com as reivindicações 1 ou 3 em que o sal de glicopirrônio é um racemato ou uma mistura de diastereômeros.

16. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 em que o sal de glicopirrônio é um único enantiômero.

17. Medicamento de acordo com a reivindicação 16 em que o sal de glicopirrônio é brometo de glicopirrônio.

20. Medicamento de acordo com a reivindicação 17 em que o sal de glicopirrônio é brometo de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio ou brometo de (3R,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

25. Medicamento de acordo com a reivindicação 18 em que o sal de glicopirrônio é brometo de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)óxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

20. Medicamento de acordo com qualquer reivindicação precedente, que está na forma inalável e é

(i) um aerossol compreendendo uma mistura de (A), (B) e (C) 30 em solução ou dispersão em um propelente;

(ii) uma combinação de um aerossol contendo (A) em solução ou dispersão em um propelente, com um aerossol contendo (B) em solução

ou dispersão em um propelente e um aerossol contendo (C) em solução ou dispersão em um propelente;

(iii) uma composição nebulizável compreendendo uma dispersão de (A), (B) e (C) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico; ou

5 (iv) uma combinação de uma dispersão de (A) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico com uma dispersão de (B) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico e uma dispersão de (C) em um meio aquoso, orgânico ou aquoso/orgânico.

21. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, em que (A), (B) e (C) estão presentes na forma inalável como um pó seco compreendendo (A), (B) e (C) finamente divididos opcionalmente junto com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável particulado.

22. Medicamento de acordo com a reivindicação 20 ou 21, em que (A), (B) e (C) têm um diâmetro de partícula médio até 10 μm .

23. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, que é

um pó seco em uma cápsula, a cápsula contendo uma dose unitária de (A), uma dose unitária de (B), uma dose unitária de (C) e um veículo farmacologicamente aceitável em uma quantidade para levar o peso total de pó seco por cápsula até entre 5 mg e 50 mg; ou

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

24. Uso de (A), (B) e (C) como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 na preparação de um medicamento para a terapia de combinação por administração simultânea, sequencial ou separada de

(A), (B) e (C) no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas.

25. Uso de (A), (B) e (C) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 no tratamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

26. Kit farmacêutico compreendendo (A), (B) e (C) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 19 em formas de dosagem unitária separadas, as ditas formas sendo adequadas para a administração de (A), (B) e (C) em quantidades eficazes, juntamente com um ou mais dispositivos de inalação para a administração de (A), (B) e (C).

27. Medicamento compreendendo, separadas ou juntamente, (A), (B) e (C) como definidos nas reivindicações 1, 2, 3 ou 4 para a administração simultânea, sequencial ou separada no tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas, substancialmente como aqui descrito com referência a qualquer um dos exemplos.

28. Medicamento de acordo com a reivindicação 12 compreendendo ainda estearato de magnésio.

29. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, ou 4 em que o dito agonista de beta-2 adrenoreceptor é salmeterol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

30. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, ou 4 em que o dito agonista de beta-2 adrenoreceptor é formoterol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

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

A presente invenção refere-se a medicamentos compreendendo
(A) um agente antimuscarínico, (B) um agonista de beta-2 adrenoreceptor e
5 (C) um corticosteróide para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstru-
tivas das vias aéreas.