

SIB EX4248R

PB64030 SM

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 10781527.6, pubblicazione n° 2506844

a nome di Glaxo Group Limited

di 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

“COMBINAZIONI DI UN ANTAGONISTA DEL RECETTORE MUSCARINICO E DI UN AGONISTA
DELL’ADRENORECETTORE BETA-2”

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a prodotti e a composizioni farmaceutici per l'uso nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma.

Più in particolare, la presente invenzione si riferisce alla combinazione di un antagonista del recettore muscarinico e un agonista dell'adrenorecettore beta-2, e all'uso di detta combinazione nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma, in cui la combinazione viene somministrata una volta al giorno.

Più in particolare, la presente invenzione si riferisce a nuovi prodotti farmaceutici in combinazione comprendenti 4-((1R)-2-((6-((2-((2,6-diclorobenzil)ossi)etossi)esil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato e bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano, e all'uso di detti prodotti in combinazione in medicina, in particolare nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma, in cui il prodotto in combinazione viene somministrato una volta al giorno.

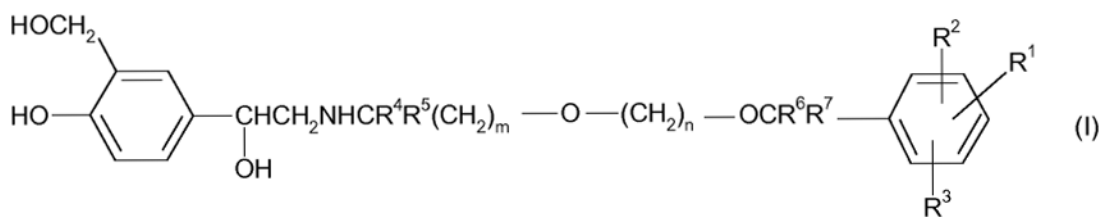
FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Agonisti selettivi dell'adrenorecettore β_2 sono stati usati nella profilassi e nel trattamento di condizioni cliniche per le quali veniva indicato un broncodilatatore. Tali condizioni comprendono malattie associate con ostruzione delle vie aeree come pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) (per esempio bronchite cronica e affannosa, enfisema), asma, infezione del tratto respiratorio e malattia del tratto respiratorio superiore (per esempio rinite, comprese rinite stagionale e allergica).

In particolare, asma e altri disturbi correlati vengono tipicamente trattati con agonisti del recettore adrenergico beta-2 (agonisti di beta-2), poiché questi forniscono un effetto broncodilatatore per il paziente, portando al sollievo dai sintomi della dispnea. Entro la classe di agonisti beta-2, sono attualmente disponibili composti ad azione breve per il sollievo immediato, come salbutamolo, biltolterolo, pirbuterolo e terbutalina. Vi sono anche composti ad azione più lunga commercialmente disponibili, come salmeterolo e formoterolo. Salmeterolo è disponibile sotto prescrizione per l'uso due volte al giorno nel trattamento dell'asma.

Nelle ultime due decadi, agenti anticolinergici inalati sono diventati ben consolidati come broncodilatatori ben tollerati ed efficaci per il trattamento di COPD. Il trattamento con anticolinergici migliora significativamente il FEV₁ (volume espiratorio forzato al secondo), l'iperdilatazione dei polmoni a riposo e dinamica, i sintomi e la capacità di esercizio fisico, e riduce le esacerbazioni di COPD. Attualmente, sono disponibili solamente pochi broncodilatatori anticolinergici inalati: il bromuro di ipratropio (ipratropio; dose di 4 volte al giorno) e bromuro di ossitropio ad azione breve, e il bromuro di tiotropio (tiotropio; dose di una volta al giorno) ad azione lunga.

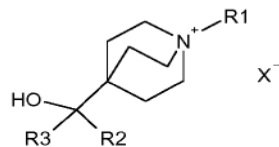
WO 03/024439 descrive composti di formula generale:



e loro sali, solvati e derivati fisiologicamente funzionali.

Il composto 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenolo viene descritto specificamente in WO03/024439, come lo sono suoi sali farmaceuticamente accettabili, in particolare i sali acetato, trifenilacetato, α -fenilcinnamato, 1-naftoato e (R)-mandelato.

WO2005/104745 descrive composti di formula:



WO2005/104745 descrive specificamente il composto bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano.

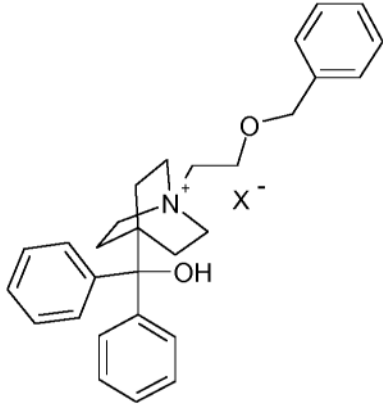
LAINÉ, D.I. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 52(8), 2493-2505 (2009), descrivono la scoperta di nuovi antagonisti muscarinici del recettore di acetilcolina di 1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

In un primo aspetto, la presente invenzione fornisce un nuovo prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso

nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma, in cui il prodotto comprende

a) un composto di formula:

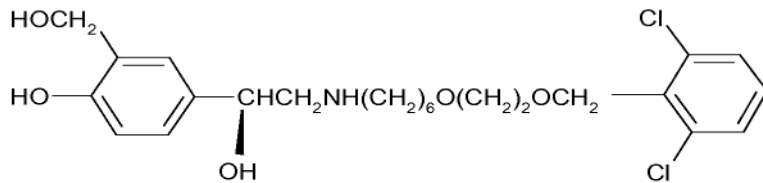


Composto (I)

in cui X⁻ è un anione farmaceuticamente accettabile;

e

b) un composto di formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile (composto (II)); e inoltre in cui il prodotto viene somministrato una volta al giorno.

In seguito, il composto (II) può riferirsi alla base libera illustrata in precedenza, e/oppure a uno o più suoi sali, come imposto dal contesto.

In una realizzazione, il prodotto farmaceutico in combinazione comprende 4-((1R)-2-((6-((2-((2,6-diclorobenzil)ossi)etossi)esil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato e bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano.

In una realizzazione, 4-((1R)-2-((6-((2-((2,6-diclorobenzil)ossi)etossi)esil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato e bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-

azoniabiccio[2.2.2]ottano sono gli unici ingredienti attivi in detto prodotto farmaceutico in combinazione.

In un'altra realizzazione, il prodotto farmaceutico in combinazione del composto (I) e del composto (II) comprende inoltre un corticosteroide inalato.

Viene descritto in questa sede l'uso del prodotto farmaceutico in combinazione nella preparazione di un medicamento per il trattamento di condizioni per le quali è indicata la somministrazione di uno o più dei composti terapeutici.

In una realizzazione, viene descritto in questa sede l'uso per la preparazione di un medicamento per il trattamento di malattie infiammatorie o del tratto respiratorio, mediante somministrazione simultanea o sequenziale del composto (I) e del composto (II).

In un'altra realizzazione, viene descritto in questa sede l'uso per la preparazione di un medicamento per il trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma, mediante somministrazione simultanea o sequenziale del composto (I) e del composto (II).

Viene descritto in questa sede un metodo per il trattamento di malattie infiammatorie o del tratto respiratorio, comprendente la somministrazione sequenziale o simultanea a un paziente che ne necessita di un prodotto farmaceutico in combinazione comprendente il composto (I) e il composto (II).

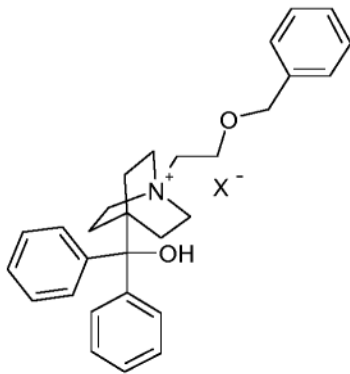
Malattie infiammatorie o del tratto respiratorio possono venire scelte nel gruppo consistente in pneumopatia ostruttiva cronica, bronchite cronica, asma, ostruzione respiratoria cronica, fibrosi polmonare, enfisema polmonare, rinite allergica, malattia delle vie aeree piccole, bronchiectasia e fibrosi cistica.

In un'altra realizzazione dell'invenzione, il prodotto farmaceutico in combinazione può venire usato per il trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma mediante somministrazione simultanea o sequenziale del composto (I) e del composto (II).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma, in cui il prodotto comprende

a) un composto di formula:

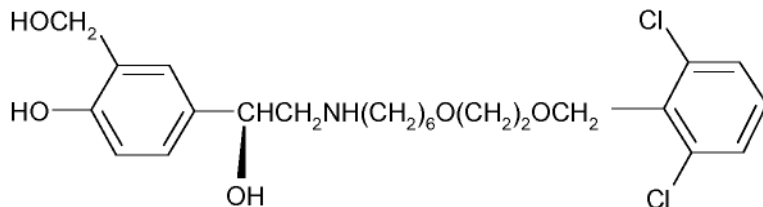


Composto (I)

in cui X⁻ è un anione farmaceuticamente accettabile;

e

b) un composto di formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile (composto (II)); e inoltre in cui il prodotto viene somministrato una volta al giorno.

L'anione farmaceuticamente accettabile rappresentato da X⁻ può venire scelto da cloruro, bromuro, ioduro, idrossido, solfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, ossalato, succinato, mandelato, metansolfonato o p-toluensolfonato. In una realizzazione, l'anione farmaceuticamente accettabile X⁻ è bromuro.

Per gli scopi in questa sede, la formula di struttura per la parte quaternaria (catione) del composto (I) viene anche indicata come 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano.

In una realizzazione dell'invenzione, il composto (I) è bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano (anche indicato in questa sede come bromuro del composto (I)).

Sali di addizione con acido farmaceuticamente accettabili del composto (II) comprendono quelli formati dagli acidi cloridrico, bromidrico, solforico, citrico, tartarico, fosforico, lattico, piruvico, acetico, trifluoroacetico, trifenilacetico, fenilacetico, fenilacetico sostituito, per esempio metossifenilacetico, solfamminico, solfanilico, succinico, ossalico, fumarico, maleico, malico, glutammico, aspartico, ossaloacetico, metansolfonico, etansolfonico, arilsolfonico (per esempio p-toluensolfonico, benzensolfonico, naftalensolfonico o naftalendisolfonico), salicilico, glutarico, gluconico, tricarballylico, mandelico, cinnamico, cinnamico sostituito (per esempio cinnamico sostituito con metile, metossile, alio o fenile, compresi acido 4-metil- e 4-metossicinnamico e acido α -fenilcinnamico), ascorbico, oleico, naftoico, idrossinaftoico (per esempio 1- o 3-idrossi-2-naftoico), naftalenacrilico (per esempio naftalen-2-acrilico), benzoico, 4-metossibenzoico, 2- o 4-idrossibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, benzenacrilico (per esempio 1,4-benzendiaccrilico) e isetionico.

In una realizzazione, il sale farmaceuticamente accettabile del composto (II) viene scelto dai sali acetato, 1-naftoato e (R)-mandelato.

In un'altra realizzazione, il sale farmaceuticamente accettabile del composto (II) è il sale α -fenilcinnamato.

In un'altra realizzazione, il sale farmaceuticamente accettabile del composto (II) è il sale trifenilacetato.

La formula di struttura mostrata in precedenza per il composto (II) può venire denominata come 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenolo.

In una realizzazione dell'invenzione, il composto (II) è 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato (anche indicato come trifenilacetato del composto (II)).

In una realizzazione, il prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprende bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano e 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato.

In un'altra realizzazione, il prodotto farmaceutico in combinazione del composto (I) e del composto (II) per l'uso secondo l'invenzione comprende inoltre un corticosteroide inalato, per esempio fluticasone propionato,

mometasone furoato, budesonide o estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotoioico (fluticasone furoato).

In una realizzazione, detto prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprende bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato ed estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotoioico (fluticasone furoato).

In una realizzazione, il prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprende bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano e 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato come gli unici ingredienti attivi.

Il composto (I), specificamente bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, è stato il soggetto di studi in modelli animale e negli uomini, ed è stato trovato che è un antagonista del recettore muscarinico a lunga azione con alta affinità ad ampia attività che presenta potenziale per somministrazione una volta al giorno.

Il composto (II), specificamente 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenolo e suoi sali, è stato testato intensamente in studi su animali e sull'uomo ed è stato trovato che dimostra broncodilatazione prolungata per un periodo di 24 ore in congiunzione con un profilo di sicurezza favorevole, e quindi presenta il potenziale per somministrazione una volta al giorno.

Si considera che il composto (I) e il composto (II), e la loro combinazione, abbiano potenziale nel trattamento di malattie infiammatorie o del tratto respiratorio, come pneumopatia ostruttiva cronica, bronchite cronica, asma, ostruzione respiratoria cronica, fibrosi polmonare, enfisema polmonare, rinite allergica, malattia delle vie aeree piccole, bronchiectasia e fibrosi cistica.

COPD è una malattia cronica caratterizzata da ostruzione delle vie aeree e flusso espiratorio massimo dai polmoni ridotto, che si manifesta come sintomi giornalieri persistenti, quali fiato corto (dispnea) e limitazione

della capacità di eseguire attività giornaliere o sforzo. Inoltre, vi sono esacerbazioni periodiche della condizione che portano a peggioramento dei sintomi e limitazione dell'attività giorno per giorno, e possono inoltre portare a ospedalizzazione del paziente a causa della gravità del peggioramento dei sintomi/limitazione. Inoltre, vi è un declino progressivo nella funzione del polmone (progresso della malattia) nel tempo di diversi anni.

Il trattamento broncodilatatore in COPD comprende, ma non è necessariamente limitato a questo, la riduzione dei sintomi, in particolare dispnea, per permettere ad un paziente di effettuare più attività quotidiane ed altre attività che richiedono esercizio fisico, e prevenire esacerbazioni.

L'asma è una condizione cronica, che è caratterizzata da ostruzione delle vie aeree diffusa, variabile e reversibile. Sintomi comprendono tosse, dispnea, affanno e/oppure una sensazione di compressione nel torace. Gli attacchi di asma sono generalmente causati dall'esposizione a un elemento innescante, come polline, polvere o altri allergeni, che provoca costrizione delle vie aeree (broncocostrizione). Si comprenderà che un soggetto che soffre di una condizione come asma può mostrare in modo vario da volta a volta nessun sintomo evidente della condizione, o può soffrire di attacchi periodici durante i quali vengono mostrati i sintomi o può provare esacerbazioni o peggioramento della condizione. In questo contesto, il termine 'trattamento' intende comprendere la prevenzione di tali attacchi periodici o esacerbazioni della condizione esistente. Tale trattamento può venire indicato come 'trattamento di mantenimento' o 'terapia di mantenimento'.

Le quantità del composto (I) e del composto (II) e, in una realizzazione dell'invenzione, bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano e 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato, richieste per ottenere un effetto terapeutico varieranno, naturalmente, con la via di somministrazione, il soggetto sotto trattamento, il particolare disturbo o malattia che viene trattato, e la gravità della malattia. In una realizzazione, la via di somministrazione è mediante inalazione attraverso la bocca o il naso. In una ulteriore realizzazione, la via di somministrazione è mediante inalazione attraverso la bocca.

In una realizzazione, il composto (I), e specificamente bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano, può venire somministrato mediante inalazione a una dose da

circa 1 mcg fino a circa 1000 mcg/giorno, per esempio 100, 250 o 500 mcg al giorno. In una ulteriore realizzazione, il composto (I), e specificamente bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, può venire somministrato mediante inalazione a una dose di 62,5 mcg o 125 mcg al giorno. Il composto (I) verrà somministrato come una singola dose giornaliera.

In una ulteriore realizzazione, il composto (I), e specificamente bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, può venire somministrato mediante inalazione, una volta al giorno, a una dose di 62,5 mcg al giorno.

In una ulteriore realizzazione, il composto (I), e specificamente bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, può venire somministrato mediante inalazione, una volta al giorno, a una dose di 125 mcg al giorno.

Il composto (II) può per esempio venire somministrato mediante inalazione a una dose da circa 1 mcg fino a circa 400 mcg/giorno (calcolata come la base libera). In una realizzazione, il composto (II), e specificamente 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato, può venire somministrato mediante inalazione a una dose da circa 1 mcg fino a 100 mcg/giorno, per esempio 3, 6,25, 12,5, 25, 50 o 100 mcg/giorno (calcolata come la base libera). Il composto (II) verrà somministrato come una singola dose giornaliera. In una realizzazione, il composto (II) può venire somministrato mediante inalazione a una dose di 12,5 mcg/giorno. In un'altra realizzazione, il composto (II) può venire somministrato mediante inalazione a una dose di 25 mcg/giorno. In un'altra realizzazione, il composto (II) può venire somministrato mediante inalazione a una dose di 50 mcg/giorno.

In una ulteriore realizzazione, 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato può venire somministrato mediante inalazione, una volta al giorno, a una dose di 25 mcg al giorno.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce un prodotto farmaceutico in combinazione per somministrazione una volta al giorno mediante inalazione, comprendente 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato a una dose di 25 mcg al

giorno, e bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicclo[2.2.2]ottano a una dose di 125 mcg al giorno.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce un prodotto farmaceutico in combinazione per somministrazione una volta al giorno mediante inalazione, comprendente 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato a una dose di 25 mcg al giorno, e bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicclo[2.2.2]ottano a una dose di 62,5 mcg al giorno.

Quando la combinazione comprende inoltre un corticosteroide inalato, questo può venire usato a dosi compatibili con quelle note per la monoterapia. Quando il corticosteroide inalato è fluticasone furoato, questo può venire somministrato mediante inalazione a una dose da circa 25 mcg fino a circa 800 mcg al giorno e, se necessario, in dosi suddivise. Quindi, la dose giornaliera di fluticasone furoato può essere, per esempio, di 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 o 800 mcg, in generale come una singola dose giornaliera. In una realizzazione, la dose giornaliera di fluticasone furoato è 100 mcg. In una ulteriore realizzazione, la dose giornaliera di fluticasone furoato è 50 mcg.

I singoli composti del prodotto farmaceutico in combinazione come descritto in questa sede possono venire somministrati sequenzialmente o simultaneamente in formulazioni/composizioni farmaceutiche separate o combinate. Quindi, il composto (I) e il composto (II) possono, per esempio, venire formulati separatamente e presentati in confezioni o dispositivi separati, o detti componenti formulati singolarmente possono venire presentati in una singola confezione o dispositivo. Quando appropriato, i singoli composti possono venire miscelati nella stessa formulazione, e presentati come una combinazione farmaceutica stabilita. In generale, tali formulazioni comprenderanno veicolanti o eccipienti farmaceutici come descritto in seguito, ma combinazioni dei composti senza alcun eccipiente rientrano anche nel campo della presente invenzione. In una realizzazione, i singoli composti del prodotto farmaceutico in combinazione possono venire somministrati simultaneamente in una formulazione o composizione farmaceutica combinata.

Quando il prodotto farmaceutico in combinazione comprende inoltre un corticosteroide inalato, per esempio

estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico (fluticasone furoato), questo può analogamente venire formulato separatamente, con o senza uno o più veicolanti o eccipienti farmaceutici, e presentato per somministrazione sequenziale o simultanea, o il corticosteroide inalato può venire miscelato con il composto (I) e/oppure il composto (II). L'estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico può venire formulato, per esempio, come descritto in WO02/12265, o come descritto in seguito.

In ulteriori aspetti, si fornisce:

un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II) presentati separatamente per somministrazione sequenziale o simultanea;

un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II) presentati separatamente ma contenuti nella stessa confezione o dispositivo, per somministrazione sequenziale o simultanea; e

un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II) in miscela fra di loro per somministrazione simultanea.

In ogni caso, ciascuno del composto (I) e/oppure composto (II) possono venire formulati con o senza veicolanti o eccipienti farmaceutici.

Si fornisce inoltre un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II), in cui almeno uno del composto (I) e del composto (II) viene formulato con un veicolante o eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Si fornisce inoltre un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II), in cui ciascuno del composto (I) e del composto (II) viene formulato con un veicolante o eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In una realizzazione della presente invenzione, composizioni dei composti (I) e (II) comprendono quelli adatti per inalazione, comprese polveri fini di particelle o nebbie, che possono venire generate e somministrate per

mezzo di vari tipi di inalatori, per esempio inalatori con serbatoio di polvere anidra, inalatori di polvere anidra a dose unitaria, inalatori di polvere anidra multi-dose premisurata, inalatori nasali o inalatori a dose misurata pressurizzati, nebulizzatori o insufflatori.

Le composizioni possono venire preparate mediante qualsiasi dei metodi ben noti nella tecnica farmaceutica. In generale, detti metodi comprendono la fase di portare l'ingrediente(i) attivo(i) in associazione con il veicolante che costituisce uno o più ingredienti accessori. In generale, le composizioni vengono preparate portando uniformemente e intimamente in associazione l'ingrediente attivo con veicolanti liquidi o veicolanti solidi finemente suddivisi o entrambi e quindi, se necessario, sagomando il prodotto nella composizione desiderata.

Composizioni in polvere contengono generalmente una miscela in polvere per inalazione dell'ingrediente attivo e una base di polvere adatta (sostanza veicolante/diluente/eccipiente), come mono-, di- o polisaccaridi (per esempio lattosio o amido). Si preferisce l'uso di lattosio. Il lattosio può essere per esempio lattosio anidro o α -lattosio monoidrato. In una realizzazione, il veicolante è α -lattosio monoidrato. Composizioni in polvere anidra possono anche comprendere, oltre all'ingrediente attivo e al veicolante, un ulteriore eccipiente (per esempio un agente ternario) come un estere di zucchero, stearato di calcio o stearato di magnesio. In alternativa, l'ingrediente attivo può venire presentato senza eccipienti. Per evitare dubbi, l'uso del termine 'composizione' o 'formulazione' si riferisce in questa sede agli ingredienti attivi con o senza eccipienti o veicolanti.

La presente invenzione fornisce inoltre un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II), in cui almeno uno del composto (I) e del composto (II) viene formulato con un veicolante e un agente ternario farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione fornisce inoltre un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II), in cui il composto (II) viene formulato con un veicolante e un agente ternario farmaceuticamente accettabili.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce inoltre una formulazione farmaceutica per l'uso secondo l'invenzione comprendente una combinazione del composto (I) e del composto (II), in cui entrambi i composti vengono formulati con un veicolante e un agente ternario farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione fornisce inoltre un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione per somministrazione inalata, comprendente 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato e bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, ciascuno formulato separatamente con un veicolante e un agente ternario farmaceuticamente accettabili, ma contenuti nella stessa confezione o dispositivo, per somministrazione sequenziale o simultanea.

In una realizzazione, detto agente ternario è stearato di magnesio.

La presente invenzione fornisce inoltre un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione per somministrazione inalata, comprendente 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato e bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano, ciascuno formulato separatamente con lattosio come un veicolante farmaceuticamente accettabile, e stearato di magnesio come un agente ternario, ma contenuti nella stessa confezione o dispositivo per somministrazione sequenziale o simultanea.

Le composizioni possono venire presentate in forma di dosaggio unitaria. Composizioni in polvere anidra per somministrazione topica al polmone mediante inalazione possono per esempio venire presentate in capsule e cartucce costituite, per esempio, da gelatina, o blister costituiti, per esempio, da una lamina di alluminio laminata, per l'uso in un inalatore o insufflatore.

Ciascuna capsula, cartuccia o blister può contenere generalmente fra 1 mcg e 1000 mcg, per esempio da 100 fino a 500 mcg di composto (I), e/oppure fra 1 mcg e 400 mcg, per esempio da 1 fino a 100 mcg di composto (II). Il confezionamento della formulazione può essere adatto per la somministrazione a dose unitaria o multi-dose. Come indicato in precedenza, il composto (I) e il composto (II) possono venire formulati indipendentemente o in miscela. Detti composti possono quindi venire incorporati in dosi unitarie separate o possono venire combinati in una singola dose unitaria, con o senza eccipienti addizionali come considerato necessario.

In una ulteriore realizzazione, ciascuna capsula, cartuccia o blister può contenere 125 mcg o 62,5 mcg di

composto (I) e/oppure 25 mcg di composto (II).

In ancora una ulteriore realizzazione, ciascuna capsula, cartuccia o blister può contenere 125 mcg o 62,5 mcg di bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabiccio[2.2.2]ottano e/oppure 25 mcg di 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato.

In una realizzazione, una composizione adatta per somministrazione inalata può venire incorporata in una pluralità di contenitori per dose sigillati forniti in una confezione(i) per medicamento montata all'interno di un dispositivo per inalazione adatto. I contenitori possono essere rompibili, spellabili o altrimenti apribili separatamente, e le dosi della composizione in polvere anidra somministrate mediante inalazione attraverso un boccaglio del dispositivo di inalazione, come noto nella tecnica. La confezione per medicamento può assumere varie forme differenti, per esempio una forma a disco o una striscia allungata. Dispositivi per inalazione rappresentativi sono i dispositivi DISKHALER™ e DISKUS™, commercializzati da GlaxoSmithKline. Il dispositivo per inalazione DISKUS™ è descritto, per esempio, in GB 2242134A.

Una composizione inalabile in polvere secca può anche venire fornita come un serbatoio in blocco in un dispositivo per inalazione, il dispositivo venendo quindi dotato di un meccanismo di misurazione per misurare una dose della composizione dal serbatoio verso un canale per inalazione, in cui la dose misurata è in grado di venire inalata dal paziente aspirando da un boccaglio del dispositivo. Dispositivi di misurazione esemplificativi di questo tipo sono TURBUHALER™ della AstraZeneca, TWISTHALER™ della Schering e CLICKHALER™ della Innovata.

Un ulteriore metodo di somministrazione per una composizione inalabile in polvere secca consiste di dosi misurate della composizione da fornire in capsule (una dose per capsula), che vengono quindi caricate in un dispositivo per inalazione, tipicamente dal paziente a richiesta. Il dispositivo presenta mezzi per rompere, perforare o altrimenti aprire la capsula affinché la dose sia in grado di venire immessa nei polmoni del paziente quando egli aspira dal boccaglio del dispositivo. Come esempi commercializzati di tali dispositivi, possono venire menzionati ROTAHALER™ della GlaxoSmithKline e HANDIHALER™ della Boehringer Ingelheim.

Una composizione in polvere anidra può anche venire presentata in un dispositivo di somministrazione che

consente il contenimento separato del composto (I) e del composto (II) opzionalmente in miscela con uno o più eccipienti. Quindi, per esempio, i singoli composti della combinazione sono somministrabili simultaneamente ma vengono conservati separatamente, per esempio in composizioni farmaceutiche separate, per esempio come descritto in WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 e/oppure WO2007/068896. In una realizzazione, un dispositivo di somministrazione che permette il contenimento separato dei prodotti attivi è un dispositivo inalatore avente due confezioni di medicamento in forma di strisce di blister spellabili, ciascuna confezione contenendo dosi premisurate nelle tasche del blister disposte lungo la sua lunghezza. Detto dispositivo ha un meccanismo di indicizzazione interno che, ogni volta che il dispositivo viene azionato, toglie la pellicola di una tasca di ciascuna striscia e posiziona le confezioni affinché ciascuna dose appena esposta di ciascuna confezione sia adiacente a un collettore che comunica con un boccaglio del dispositivo. Quando il paziente inala dal boccaglio, ciascuna dose viene simultaneamente prelevata dalla sua tasca associata nel collettore ed entra attraverso il boccaglio nel tratto respiratorio del paziente. Quindi, ogni volta che il dispositivo viene usato, al paziente viene somministrata una terapia in combinazione consistente in una dose ottenuta da ciascuna confezione di medicamento. Un ulteriore dispositivo che consente un contenimento separato di diversi composti è DUOHALER™ della Innovata.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce un inalatore di polvere anidra (inalatore 1) per l'uso secondo l'invenzione, comprendente due composizioni presentate separatamente, in cui una prima composizione comprende

i. bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano, e

ii. lattosio, e

iii. stearato di magnesio in una quantità di circa lo 0,6% peso/peso rispetto al peso totale della prima composizione;

e una seconda composizione comprende

i. $4-\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6\text{-diclorobenzil)ossi]etossi}esi]ammino)-1\text{-idrossietil}]-2\text{-}$
(idrossimetil)fenoltrifenilacetato, e

ii. lattosio, e

iii. stearato di magnesio in una quantità di circa l'1,0% peso/peso rispetto al peso totale della seconda composizione.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce l'inalatore 1 per l'uso secondo l'invenzione, in cui ciascuna composizione è in forma di dosaggio unitaria.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce l'inalatore 1 per l'uso secondo l'invenzione, in cui la forma di dosaggio unitaria è una capsula, una cartuccia o un blister.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce l'inalatore 1 per l'uso secondo l'invenzione, in cui bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano è presente in una quantità di circa 125 mcg/dose.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce l'inalatore 1 per l'uso secondo l'invenzione, in cui 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato è presente in una quantità di circa 25 mcg/dose.

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce l'inalatore 1 per l'uso secondo l'invenzione, in cui la seconda composizione comprende inoltre estere S-fluorometilico dell'acido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)ossi]-11 β -idrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (fluticasone furoato).

In una ulteriore realizzazione, la presente invenzione fornisce l'inalatore 1 per l'uso secondo l'invenzione, in cui l'estere S-fluorometilico dell'acido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)ossi]-11 β -idrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (fluticasone furoato) è presente in una quantità di circa 100 mcg/dose.

Composizioni spray per inalazione possono per esempio venire formulate come soluzioni o sospensioni acquose, o come aerosol somministrati da confezioni pressurizzate, come un inalatore a dose misurata, con l'uso di un propellente liquefatto adatto. Composizioni per aerosol adatte per inalazione possono essere una sospensione o una soluzione, e contengono generalmente il prodotto farmaceutico e un propellente adatto come un fluorocarburo o un clorofluorocarburo contenente idrogeno o loro miscele, in particolare idrofluoroalcani, specialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-eptafluoro-n-propano o una loro miscela. La composizione

per aerosol può contenere opzionalmente ulteriori eccipienti di formulazione ben noti nella tecnica come tensioattivi, per esempio acido oleico, lecitina o un derivato di acido oligolattico, per esempio come descritto in WO94/21229 e WO98/34596 e/oppure cosolventi, per esempio etanolo. Formulazioni pressurizzate verranno generalmente contenute in una bomboletta (per esempio una bomboletta in alluminio) chiusa con una valvola (per esempio una valvola dosatrice) e montata in un attuatore dotato di un boccaglio.

Si fornisce quindi, come un ulteriore aspetto dell'invenzione, un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II) formulati singolarmente o in miscela, con un fluorocarburo o un clorofluorocarburo contenente idrogeno come propellente, opzionalmente in combinazione con un agente tensioattivo e/oppure un cosolvente. Secondo un altro aspetto dell'invenzione, il propellente viene scelto da 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-eptafluoro-n-propano e loro miscele.

Un altro aspetto dell'invenzione consiste in un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione, consistente nel composto (I) e nel composto (II) formulati singolarmente o in miscela, con un fluorocarburo o un clorofluorocarburo contenente idrogeno come propellente, opzionalmente in combinazione con un agente tensioattivo e/oppure un cosolvente. In un'altra realizzazione dell'invenzione, il propellente viene scelto da 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-eptafluoro-n-propano, e loro miscele.

Quando appropriato, le composizioni secondo l'invenzione possono venire tamponate mediante aggiunta di agenti di tamponamento adatti.

Gli ingredienti attivi per somministrazione mediante inalazione hanno desiderabilmente una dimensione delle particelle controllata. La dimensione delle particelle ottimale per inalazione nel sistema bronchiale è solitamente 1-10 μm , preferibilmente 2-5 μm . Particelle aventi una dimensione superiore a 20 μm sono generalmente troppo grandi quando inalate per raggiungere le vie aeree piccole. Per ottenere queste dimensioni delle particelle, le particelle dell'ingrediente attivo una volta prodotte possono venire ridotte di dimensione mediante mezzi convenzionali, per esempio mediante micronizzazione. La frazione desiderata può venire separata per allontanamento mediante classificazione con aria o vagliatura. Preferibilmente, le particelle saranno cristalline.

Le composizioni in polvere anidra secondo l'invenzione possono comprendere un veicolante. Il veicolante,

quando è lattosio, per esempio α -lattosio monoidrato, può formare da circa il 91 fino a circa il 99%, per esempio 97,7-99,0% o 91,0-99,2%, in peso della formulazione. In generale, la dimensione delle particelle del veicolante, per esempio lattosio, sarà molto più grande rispetto al medicamento inalato entro la presente invenzione. Quando il veicolante è lattosio, questo verrà tipicamente presentato come lattosio macinato, avente un MMD (diametro mediano in massa) di 60-90 μm .

Il componente di lattosio può comprendere una frazione di lattosio fine. La frazione di lattosio 'fine' viene definita come la frazione di lattosio avente una dimensione delle particelle minore di 7 μm , come minore di 6 μm , per esempio minore di 5 μm . La dimensione delle particelle della frazione di lattosio 'fine' può essere minore di 4,5 μm . La frazione di lattosio fine, se presente, può costituire dal 2 fino al 10% in peso del componente di lattosio totale, come dal 3 fino al 6% in peso di lattosio fine, per esempio il 4,5% in peso di lattosio fine.

Stearato di magnesio, se presente nella composizione, viene generalmente usato in una quantità da circa lo 0,2 fino al 2%, per esempio dallo 0,6 fino al 2% o dallo 0,5 fino all'1,75%, per esempio 0,6%, 0,75%, 1%, 1,25% o 1,5% peso/peso, rispetto al peso totale della composizione. Lo stearato di magnesio avrà tipicamente una dimensione delle particelle nell'intervallo da 1 fino a 50 μm , e più in particolare 1-20 μm , per esempio 1-10 μm . Fonti commerciali di stearato di magnesio comprendono Peter Greven, Covidien/Mallinckodt e FACI.

In una ulteriore realizzazione, si fornisce un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II), in cui il composto (I) è bromuro di (4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano ed è presente come una composizione in polvere anidra contenente stearato di magnesio in una quantità dello 0,6% peso/peso rispetto al peso totale della composizione.

In ancora una ulteriore realizzazione, si fornisce un prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso secondo l'invenzione comprendente il composto (I) e il composto (II), in cui il composto (II) è 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato ed è presente come una composizione in polvere anidra contenente stearato di magnesio in una quantità dell'1,0% peso/peso rispetto al

peso totale della composizione.

Spray intranasali possono venire formulati con veicoli acquosi o non acquosi, con l'aggiunta di agenti come agenti addensanti, sali e tamponi o acido o alcali per regolare il pH, agenti di regolazione dell'isotonicità o antiossidanti.

Soluzioni per inalazione mediante nebulizzazione possono venire formulate con un veicolo acquoso con l'aggiunta di agenti come acido o alcali, sali tampone, agenti di regolazione dell'isotonicità o antimicrobici. Queste possono venire sterilizzate mediante filtrazione o riscaldamento in una autoclave, o presentate come un prodotto non sterile.

Viene inoltre descritto in questa sede un metodo per preparare un prodotto farmaceutico in combinazione come definito in questa sede, il metodo comprendendo:

(a) preparare una composizione farmaceutica separata per somministrazione dei singoli composti della composizione sequenzialmente o simultaneamente, o

(b) preparare una composizione farmaceutica combinata per somministrazione dei singoli composti insieme nella combinazione per uso simultaneo, in cui la composizione farmaceutica comprende la combinazione insieme a uno o più veicolanti e/oppure eccipienti farmaceuticamente accettabili.

4-((1R)-2-((6-(2-((2,6-diclorobenzil)ossi)etil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenolo e suoi sali, compreso

4-((1R)-2-((6-(2-((2,6-diclorobenzil)ossi)etil)ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato, possono venire preparati come descritto in WO03/024439 (esempio 78(i)).

Bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano viene descritto come l'esempio 84 in WO2005/104745.

Studi clinici

Bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano

È stato trovato che bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano è un broncodilatatore anti-muscarinico efficace, ad azione lunga, potente, ad ampia attività, che dimostra bassa reversibilità nel recettore M3 umano *in vitro* e lunga durata di azione *in vivo* quando somministrato direttamente

ai polmoni in modelli preclinici. La lunga durata di azione di questo composto identificata usando modelli *in vitro*, quando somministrato tramite inalazione in animali, e successivamente in studi in fase precoce su volontari sani e soggetti con COPD, supporta il potenziale per l'uso di questo composto come un broncodilatatore una volta al giorno per COPD.

Vari studi di farmacologia clinica sono stati condotti usando bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano sia in volontari sani che pazienti con COPD per studiare la sicurezza, la tollerabilità, le farmacocinetiche e le farmacodinamiche di questo composto. Gli effetti broncodilatatori e la durata di azione di singole dosi inalate di questo composto, quando misurati mediante pletismografia (sG_{aw} , R_{aw}) e spirometria (FEV_1), sono stati valutati in alcuni degli studi indicati in precedenza. Questi studi hanno dimostrato broncodilatazione clinicamente rilevante e durata di azione di 24 ore per il composto.

In uno di tali studi, progettato per valutare la sicurezza, l'efficacia e le farmacocinetiche di bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano in soggetti con COPD, 5 dosi una volta al giorno (62,5 mcg, 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg e 1000 mcg), assunte per un periodo di trattamento di 14 giorni, hanno prodotto miglioramenti statisticamente significativi nella funzione polmonare rispetto a placebo. Tutte le dosi una volta al giorno hanno dimostrato un miglioramento numericamente più grande in FEV_1 pre-trattamento rispetto al controllo in aperto con tiotropio attivo (18 mcg una volta al giorno). Inoltre, questo studio ha confermato che bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano ha un profilo di una volta al giorno.

Un ulteriore studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tre dosi (125 mcg, 250 mcg e 500 mcg) di bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano somministrate una volta al giorno tramite un inalatore di polvere anidra per un periodo di 28 giorni in soggetti con COPD. Questo studio ha confermato che bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano sembra essere sicuro ed efficace, mantenendo broncodilatazione significativa per 24 ore.

Composto (II) (come il sale α -fenilcinnamato o il sale trifetilacetato)

Il composto (II) come il sale α -fenilcinnamato e il sale trifenilacetato è stato studiato in numerosi studi di farmacologia clinica, compresi studi a dose singola e ripetuta. Inoltre, questi studi hanno valutato il composto (II) formulato con lattosio e ottaacetato di cellobiosio o stearato di magnesio. In pazienti asmatici, è stato osservato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo nel FEV₁ pre-trattamento (24 ore) per tutte le dosi del composto (II) testate, rispetto al placebo. Singole dosi di 25 μ g fino a 100 μ g di trifenilacetato del composto (II) (contenente lattosio e stearato di magnesio) hanno dimostrato una durata di azione di 24 ore, come valutato mediante un incremento di 200 ml o più nella media da 23 fino a 24 ore di FEV₁ post-dose rispetto a placebo.

In pazienti con COPD, il trattamento con 100 mcg e 400 mcg di composto (II) α -fenilcinnamato (solo con lattosio) ha ottenuto una differenza della media regolata clinicamente rilevante dal placebo nella media ponderata di FEV₁ pre-trattamento (da 22 fino a 24 ore) di > 100 ml. Dosi singole di 25 μ g fino a 100 μ g di trifenilacetato del composto (II) (contenente lattosio e stearato di magnesio) hanno dimostrato una durata di azione di 24 ore, come valutato mediante un incremento di 190 ml o più nella media da 23 fino a 24 ore di FEV₁ post-dose rispetto a placebo.

Terapia in combinazione

Una combinazione di bromuro del composto (I) e trifenilacetato del composto (II) è stata somministrata a 16 volontari giapponesi sani, età da 20 fino a 65, come parte di una prova clinica per valutare la sicurezza, la tollerabilità, le farmacocinetiche e le farmacodinamiche di singole dosi inalate di bromuro del composto (I) e trifenilacetato del composto (II), come monoterapie e in combinazione. Questo studio era uno studio casualizzato, doppio cieco, controllato con placebo, incrociato a 4 vie, in cui i soggetti hanno ricevuto una singola dose di:

- bromuro del composto (I) (dose da 500 mcg),
- trifenilacetato del composto (II) (dose da 50 mcg),
- bromuro del composto (I) (dose da 500 mcg) e trifenilacetato del composto (II) (dose da 50 mcg) contemporaneamente, o

· placebo,

in ciascuno dei 4 periodi di trattamento. All'arruolamento nello studio, i soggetti sono stati assegnati a una delle 4 sequenze di trattamento sulla base di un progetto di Williams.

Questo studio clinico su volontari giapponesi sani ha valutato l'effetto di bromuro del composto (I) (dose da 500 mcg) e trifenilacetato del composto (II) (dose da 50 mcg) somministrati come singole dosi inalate e contemporaneamente (bromuro del composto (I) (dose da 500 mcg) e trifenilacetato del composto (II) (dose da 50 mcg)) sui parametri della funzione polmonare. È stato trovato che singole dosi inalate e la combinazione somministrate usando inalatori di polvere anidra erano ben tollerate. In questo studio, sono stati registrati i valori di FEV₁. I valori di FEV₁ erano più alti per tutti i gruppi di trattamento rispetto al placebo. Il gruppo che ha ricevuto la dose di bromuro del composto (I) (dose da 500 mcg) e trifenilacetato del composto (II) (dose da 50 mcg) contemporaneamente mostra la differenza più grande rispetto al placebo.

Formulazioni farmaceutiche

Preparazione delle miscele

Bromuro del composto (I)

Può venire usato α -lattosio monoidrato di grado farmaceutico, acquistato presso DMV Fronterra Excipients, che soddisfa i requisiti della Farmacopea europea/USNF. Prima dell'uso, l' α -lattosio monoidrato può venire vagliato attraverso un vaglio grossolano (per esempio con una dimensione delle maglie di 500 o 800 micron). Il livello di prodotti fini nell' α -lattosio monoidrato, che può venire misurato mediante Sympatec, può essere per il 4,5% peso/peso minore di 4,5 micron.

Il bromuro del composto (I) viene micronizzato prima dell'uso in un micronizzatore APTM per fornire un diametro mediano in massa da 1 fino a 5 micron, come da 2 fino a 5 micron.

Stearato di magnesio di grado farmaceutico, acquistato presso Peter Greven, che soddisfa i requisiti della Farmacopea europea/USNF, può venire usato come fornito con una dimensione delle particelle mediana in massa da 8 fino a 12 micron.

Miscela A

Lattosio monoidrato può venire fatto passare attraverso un vaglio e quindi combinato con stearato di magnesio, e mescolati usando un miscelatore ad alto taglio (un miscelatore della serie QMM, PMA o TRV, come TRV25 o TRV65) o un miscelatore a tamburo rotante a basso taglio (un miscelatore Turbula) per fornire una premiscela di stearato di magnesio/lattosio, in seguito indicata come miscela A.

Miscela B

La miscela B finale può venire ottenuta come segue. Una quantità della miscela A e di bromuro del composto (I) può venire vagliata, per esempio usando un COMIL™, e quindi mescolata con la miscela A rimanente usando un miscelatore ad alto taglio (un miscelatore della serie QMM, PMA o TRV, come TRV25 o TRV65) o un miscelatore a tamburo rotante a basso taglio (un miscelatore Turbula).

Formulazione della carica rappresentativa per miscela in polvere di bromuro del composto (I) (62,5 microgrammi per blister)

Ingrediente	Quantità
Bromuro del composto (I) micronizzato	74,1 g
Stearato di magnesio	75 g
Lattosio monoidrato	Fino a 12,5 kg

Nota: 74,1 g di bromuro del composto (I) sono equivalenti a 62,5 g del catione libero. La quantità di bromuro del composto (I) aggiunta può venire regolata per riflettere la purezza assegnata della sostanza di farmaco in entrata.

Formulazione della carica rappresentativa per miscela in polvere di bromuro del composto (I) (125 microgrammi per blister)

Ingrediente	Quantità
Bromuro del composto (I) micronizzato	148,3 g
Stearato di magnesio	75 g
Lattosio monoidrato	Fino a 12,5 kg

Nota: 148,3 g di bromuro del composto (I) sono equivalenti a 125 g del catione libero. La quantità di bromuro del composto (I) aggiunta può venire regolata per riflettere la purezza assegnata della sostanza di farmaco in

entrata.

Parametri di mescolamento (usando un TRV25, scala da 12,5 kg)

Miscela	Tempo (minuti)	Velocità approssimata (giri/minuto)
A	6	460
B	10	590

Preparazione della striscia di blister

La composizione mescolata può quindi venire trasferita in strisce di blister (la quantità media nominale tipica di miscela per blister è 12,5-13,5 mg) del tipo generalmente usato per fornire polvere anidra per inalazione, e le strisce di blister sono state sigillate nel modo ordinario.

Trifenilacetato del composto (II)

Può venire usato α -lattosio monoidrato di grado farmaceutico, che può venire acquistato presso DMV Fronterra Excipients, che soddisfa i requisiti della Farmacopea europea/USNF. Prima dell'uso, l' α -lattosio monoidrato può venire vagliato attraverso un vaglio grossolano (dimensione delle maglie tipica di 500 micron). Il livello di prodotti fini nell' α -lattosio monoidrato, che può venire misurato mediante Sympatec, può essere per il 4,5% peso/peso minore di 4,5 micron.

Il trifetilacetato del composto (II) viene micronizzato prima dell'uso in un micronizzatore APTM per fornire un MMD (diametro mediano in massa) da 1 fino a 5 micron, come da 2 fino a 5 micron, per esempio 1,8 micron.

Stearato di magnesio di grado farmaceutico, che può venire acquistato presso Peter Greven, che soddisfa i requisiti della Farmacopea europea/USNF, può venire usato come fornito con una dimensione delle particelle mediana in massa da 8 fino a 12 micron.

Miscela A

Lattosio monoidrato può venire fatto passare attraverso un vaglio e quindi combinato con stearato di magnesio (tipicamente 130 g), e mescolati usando un miscelatore ad alto taglio (un miscelatore della serie QMM, PMA o TRV, come TRV25 o TRV65) o un miscelatore a tamburo rotante a basso taglio (un miscelatore Turbula) per fornire una premiscela di stearato di magnesio/lattosio, in seguito indicata come miscela A.

Miscela B

La miscela B finale può venire ottenuta come segue. Una quantità appropriata della miscela A e del trifenilacetato del composto (II) (tipicamente 5-165 g) può venire vagliata, per esempio usando un COMIL™, e quindi mescolata con la miscela A rimanente usando un miscelatore ad alto taglio (un miscelatore della serie QMM, PMA o TRV) o un mescolatore a tamburo rotante a basso taglio (un miscelatore Turbula). La concentrazione finale del trifenilacetato del composto (II) nelle miscele è tipicamente nell'intervallo di 0,02% peso/peso-0,8% peso/peso di base libera equivalente.

Preparazione della striscia di blister

La composizione mescolata viene trasferita in strisce di blister (la quantità media nominale tipica della miscela B per blister è 12,5-13,5 mg), o del tipo generalmente usato per alimentare polvere anidra per inalazione, e le strisce di blister vengono quindi sigillate nel modo ordinario.

Preparazioni di esempio

Usando la procedura suddescritta, possono venire preparate le seguenti formulazioni esemplificative:

Miscela n.	Massa di stearato di magnesio	Massa di trifenilacetato del composto (II) (micronizzato)	Massa di lattosio	Quantità per blister
1	130g	5.0g	Fino a 13kg	13mg
2	130g	10.3g	Fino a 13kg	13mg
3	130g	20.7g	Fino a 13kg	13mg
4	130g	41.3g	Fino a 13kg	13mg
5	130g	82.7g	Fino a 13kg	13mg
6	130g	165.4g	Fino a 13kg	13mg

Nota: la quantità di trifenilacetato del composto (II) usata è basata su un fattore di conversione da base a sale di 1,59. Per esempio, 41 g di trifenilacetato del composto (II) sono equivalenti a 25 g della base libera.

Parametri di mescolamento di esempio (usando un TRV25, scala da 13 kg, miscela in polvere di

trifenilacetato del composto (II) (blister da 25 microgrammi)

Miscela	Tempo (minuti)	Velocità approssimata (giri/minuto)
A	9	550
B	8,5	550

Dispositivi inalatori di polvere anidra di esempio

Il bromuro del composto (I) e il trifetilacetato del composto (II) come una polvere per inalazione possono venire somministrati in un dispositivo DPI contenente due strisce di blister. Una striscia contiene una miscela di bromuro del composto (I) micronizzato (approssimativamente 500 microgrammi per blister), stearato di magnesio e lattosio monoidrato. La seconda striscia contiene una miscela del trifetilacetato del composto (II) micronizzato (approssimativamente 25 microgrammi per blister), stearato di magnesio e lattosio monoidrato. Il dispositivo DPI somministrerà, quando azionato, i contenuti di un singolo blister simultaneamente da ciascuna delle due strisce di blister. Ciascuna striscia di blister è un laminato a doppia lamina contenente 30 blister per striscia.

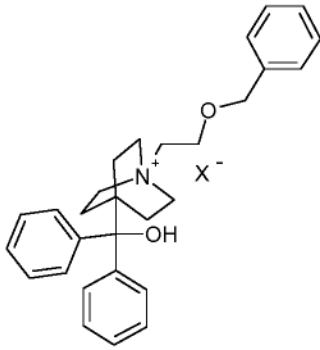
In una ulteriore realizzazione, il bromuro del composto (I) e il trifetilacetato del composto (II) come una polvere per inalazione possono venire somministrati in un dispositivo inalatore di polvere anidra contenente due strisce di blister, in cui una striscia contiene una miscela di bromuro del composto (I) micronizzato (approssimativamente 125 o 62,5 microgrammi per blister), stearato di magnesio (a una quantità dello 0,6% peso/peso del peso della polvere totale per blister) e lattosio monoidrato. La seconda striscia contiene una miscela del trifetilacetato del composto (II) micronizzato (approssimativamente 25 microgrammi per blister), stearato di magnesio e lattosio monoidrato. La seconda striscia comprende inoltre opzionalmente estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotoico (fluticasone furoato) a una quantità di approssimativamente 100 microgrammi per blister. Il dispositivo DPI somministrerà, quando azionato, i contenuti di un singolo blister simultaneamente da ciascuna delle due strisce di blister. Ciascuna striscia di blister è un laminato a doppia lamina contenente 7, 14 o 30 blister caricati per striscia.

In una ulteriore realizzazione, il bromuro del composto (I) e il trifenilacetato del composto (II) come una polvere per inalazione possono venire somministrati in un dispositivo inalatore di polvere anidra contenente due strisce di blister, in cui una striscia contiene una miscela di bromuro del composto (I) micronizzato (approssimativamente 125 o 62,5 microgrammi per blister), trifenilacetato del composto (II) (approssimativamente 25 microgrammi per blister), stearato di magnesio e lattosio monoidrato. La seconda striscia contiene una miscela di estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico (fluticasone furoato) a una quantità di approssimativamente 100 microgrammi per blister e lattosio monoidrato. Il dispositivo DPI somministrerà, quando azionato, i contenuti di un singolo blister simultaneamente da ciascuna delle due strisce di blister. Ciascuna striscia di blister è un laminato a doppia lamina contenente 7, 14 o 30 blister caricati per striscia.

RIVENDICAZIONI

1. Prodotto farmaceutico in combinazione per l'uso nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD) e/oppure asma, in cui il prodotto comprende

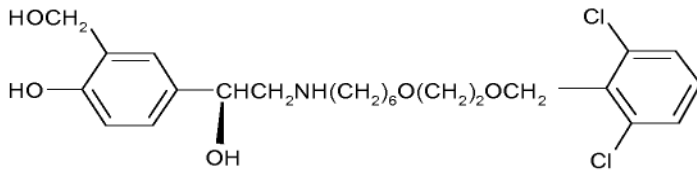
a) un composto di formula:



(Composto I)

in cui X⁻ è un anione farmaceuticamente accettabile; e

b) un composto di formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile (composto II)); e inoltre in cui il prodotto viene somministrato una volta al giorno.

2. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui per il composto (I) l'anione farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente in cloruro, bromuro, ioduro, idrossido, solfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, ossalato, succinato, mandelato, metansolfonato o p-toluensolfonato.

3. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui il composto (I) è bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano.

4. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 3, in cui il composto (II) è 4-[(1R)-2-[(6-{2-

[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi}esil)ammino]-1-idrossietil}-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato.

5. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 4, in cui il composto (I) e il composto (II) vengono presentati in una forma adatta per somministrazione separata, sequenziale o simultanea.

6. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 5, in una forma adatta per somministrazione mediante inalazione tramite un erogatore per medicamento scelto da un inalatore di polvere anidra con serbatoio, un inalatore di polvere anidra a dose unitaria, un inalatore di polvere anidra multi-dose premisurata, un inalatore nasale o un inalatore a dose misurata pressurizzato.

7. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 6, in cui il composto (I) e il composto (II) vengono presentati in composizioni di polvere anidra separate o in una composizione di polvere anidra miscelata.

8. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 7, in cui ciascuna composizione contiene un veicolante, che è lattosio.

9. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 7 o la rivendicazione 8, in cui ciascuna composizione contiene un agente ternario.

10. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 9, in cui l'agente ternario è stearato di magnesio, presente in una quantità di circa lo 0,6% peso/peso nella composizione di composto (I), e/oppure in una quantità di circa l'1,0% peso/peso in una composizione di composto (II).

11. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 7 fino a 10, in cui dette composizioni separate sono in forma di dosaggio unitaria, e inoltre in cui la forma di dosaggio unitaria è una capsula, una cartuccia o una confezione a blister.

12. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 11, in cui il composto (I) è presente in una quantità di 125 mcg/dose (del catione libero) o 65 mcg/dose (del catione libero).

13. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 12, in cui il composto (II) è presente in una quantità di 25 mcg/dose (della base libera).

14. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 13, in cui bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]ottano e 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-

diclorobenzil)ossi]etossi]esil)ammino]-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato sono gli unici ingredienti attivi.

15. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 13, comprendente inoltre estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico (fluticasone furoato).

16. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 15, in cui l'estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico (fluticasone furoato) è presente in una quantità di 100 mcg/dose.

17. Prodotto per l'uso secondo la rivendicazione 15 o 16, comprendente bromuro di 4-[idrossi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)ossi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]ottano, 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)ossi]etossi]esil)ammino]-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenoltrifenilacetato ed estere S-fluorometilico dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)ossi]- 11β -idrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico (fluticasone furoato).

18. Prodotto per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 17, nel trattamento di pneumopatia ostruttiva cronica (COPD).