

QF



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-121210

54. TÍTULO

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS

Y AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

DOMICILIO

08022 BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

10. ESTE DOCUMENTO DE INDICACIÓN Y CUMPLIMIENTO

Rad: 06-121210- -00000-0000

Fee: 2005-11-30 17:40:59 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tel. 11 PATENTEIYII

xs:578 FASENACIONALI

Act411 PRESENTACION . Folio: 109

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona
España

Domicilio: 08022 Barcelona
España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Jordi GRAS ESCARDO**
c/ Roger de Flor 3
Atico
08018 Barcelona
España

3. **Hamish RYDER**
Pasaje Barnadas, 18
08190 La Floresta
Sant Cugat del Vallés
Barcelona
España

2. **Jesus LLENAS CALVO**
Ganduxer 39, 5º 2º
08021 Barcelona
España

4. **Pio ORVIZ DIAZ**
Avda. Piscina 37
08198 Sant Cugat del Vallés
Barcelona
España

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005841

Fecha: 31 de mayo de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/115467

Fecha: 8 de diciembre de 2005

6

Título (54)

**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y
AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 45/00 A61K 31/439 A61K 31/167

A61K 31/137 A61P 11/00 A61P 11/06 A61P 11/08

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ES

(32) Fecha

31 de mayo de 2004

(31) Número de Solicitud

P200401312

9

Comprobante de pago N .: 06-89,323

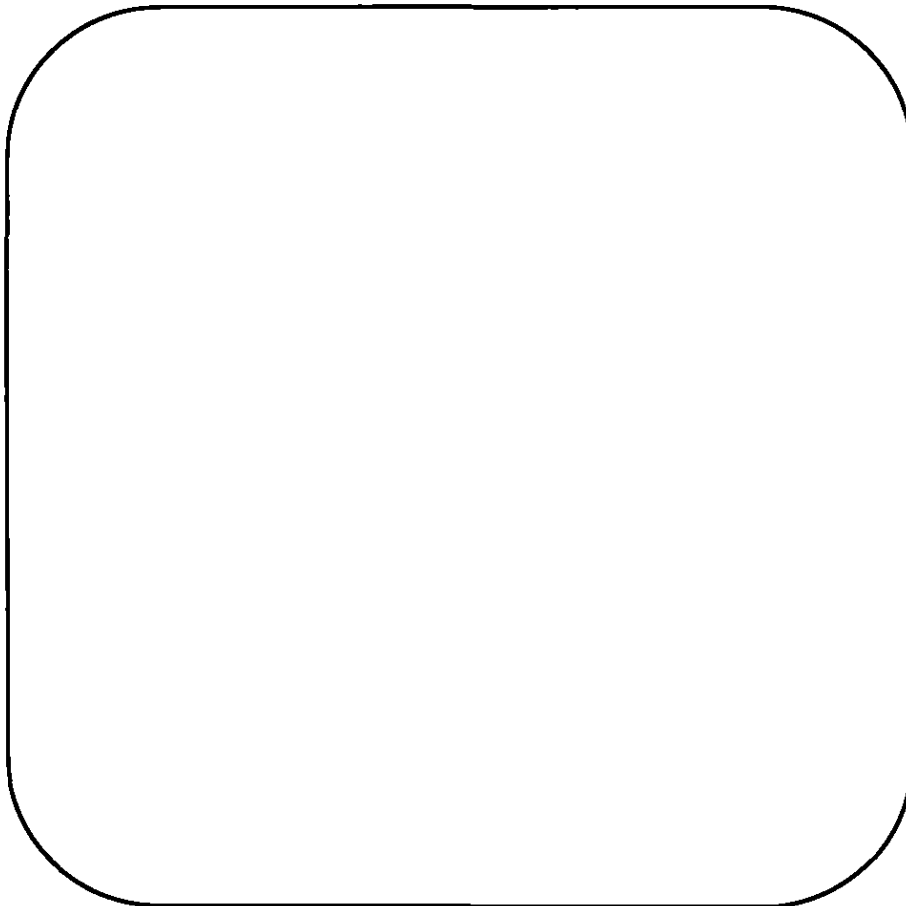
Fecha: 21 de noviembre de 2006

10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/115467 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

2654

11194
6921

CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTA, COLOMBIA

For patents, designs, trademarks, service marks, commercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s) ALMIRALL
PRODESFARMA, S.A. Compañía Española
domiciliado(s) en Ronda del General Mitre
151, 08022 Barcelona, España
por el presente conferimos poder a GERMAN
CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO
CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4ª No.
72-35, Bogotá, Colombia, para obtener el
registro de patentes

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.
Dado y firmado hoy 14 de mayo de 1999.

en Barcelona, España

I (we), the undersigned ALMIRALL PRODESFARMA
S.A., Spanish body corporate
of Ronda del General Mitre 151, 08022
Barcelona, Spain
hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZALO
PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, do-
located at Carrera 4ª No 72-35, Bogotá, Co-
lombia, Power of Attorney to obtain
the registration of patent applications

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; deposit of commercial names and ensigns; renewal, assignment, change of names or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses and in general the civil, penal, and administrative lawsuits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this 14th day of May 1999

In Barcelona - Spain

NOTARY
AND CONSUL

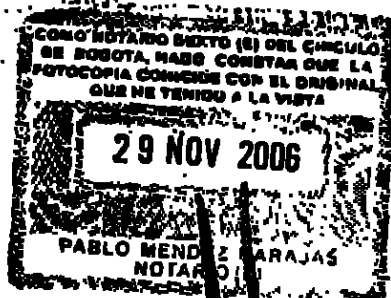
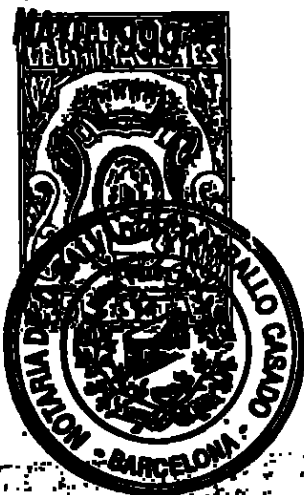
ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.
Manuel Bellocas Manuel López

LEGALIZATION

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:-----
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación conforme al artículo 256 del Reglamento Notarial, o sea, que la mismo sólo se refiere a la legitimación de las firmas y no a su contenido, en concordancia con el párrafo tercero del apartado 2º del artículo 207 de dicho Reglamento, mediante acta notarial, por mi autorizada en el día de hoy:-----
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----
En Barcelona, a 17 MAYO 1999



17



Consular legalization is necessary.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 490 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5
2V7238295



LEGALIZACION.

COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA

Visto Bueno para legalizar el signo, firma y rúbrica de
D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
Notario de esta ciudad, en legitimación de firmas de --
D. Manuel Bellostas Sánchez y D. Manuel López González,
puestas al pie de un Poder, expedido por "ALMIRALL PRO-
DESFARMA, S A.", de fecha 17 de Mayo de 1999.-----

Barcelona, 18 de mayo de 1999



1999

COMO NOTARIO SEXTO (II) DEL CIRCULO
DE SOSOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
29/NOV 2006

José A. Marín Sánchez CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA AUTENTICACION N° 916	
Barcelona 25 de mayo de 1999	
El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor(a) José A. Marín Sánchez, quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente en la fecha alh expresada las funciones de, Cónsul General del Colegio de Notarios de Cataluña, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado. <i>El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento</i>	
Derechos Cancelados US\$ 22 00	
Impuesto de Timbre US\$ 7 00	Derechos Consulares US\$ 15 00
 JOSE NOE RIOS MUÑOZ Cónsul General	

SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
EXTERIORES

Nº 262262
Noe 105

SE MAZ, ANCE CH EL
DOCUMENTO DESMPEHA
LAS FUNCIONES INDICADAS

SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
EXTERIORES

99 JUN - 4 PM 12:29

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

COMO NOTARIO DEPTO (R) DEL CIRELON
SE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 NOV 2006

PABLO MENDEZ DARRAS
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PASEO DE GRACIA 2 4º 81
08007 BARCELONA

Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

Que la Compañía Mercantil "ALMIRALL PRODESFARMA, SOCIEDAD ANONIMA" existe legalmente y está organizada de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Barcelona Ronda Gral Mitre Nº 151 y que actualmente cumple con su objeto social

Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

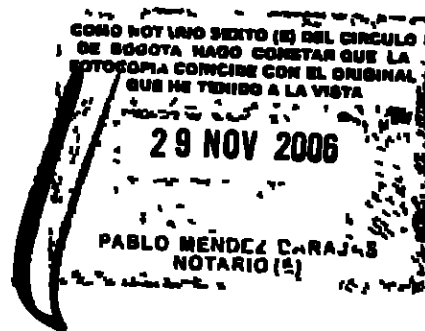
Que los señores Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Benito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno desempeñan actualmente el cargo de Apoderados, actuando conjuntamente dos cualesquiera de ellos de la Sociedad y que tiene facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior

Que todos los hechos anteriores me constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos

El Cónsul General de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento

El presente certificado se expide a petición de los interesados en Barcelona, a los veinticinco (25) días del mes de mayo de mil novecientos noventa y nueve


JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre	US\$	7,00
Derechos Consulares	US\$	100,00

EL DROGUE RELATTO
ENTREVISTAS
Nº 262271
FIRMAR EN EL
CUMENTO DE LA
FLUCCIONES INDICADAS

UJ 56 P 2346
 INSTITUCIONAL DE TEXTO
 99 JUN - 6 PM 12:48
 DEFE DE LEOLIZACIONES
 SANTA FE DE BOGOTÁ

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE www.cavelierabogados.com
E MAIL cavelier@colombianet.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 N 72 35
BUCOTA 8 COLOMBIA

TELEFONO (57) (1) 347 3611
TELEFAX (57) (1) 217 9211 (57) (1) 310 4995

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E S D

Poderdante ALMIRALL PRODESARMA, S A

Poder conferido el 14-05-99

Yo GERMAN CAVELIER obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO Abogado con Tarjeta Profesional N 31 929 con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señora Jefe

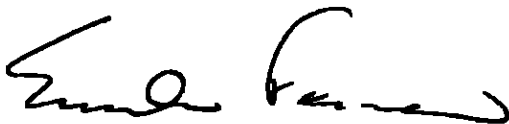


GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924

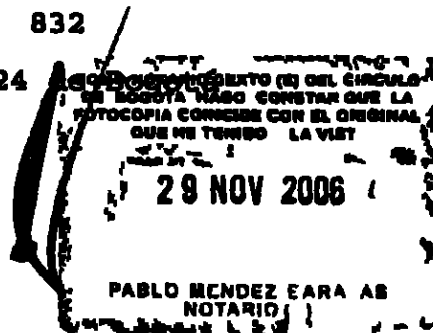
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A N 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



2e-780

NIT 860 041 367 3

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL**

Señalé de Bogotá D. C. _____

22 JUN 2000

Año MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparació(eron) personalmente,

[Handwritten signature]

quien(es) exhibió(eron) la(s) _____

2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Matrícula(s) _____

832 - 51929

donde se declaró que la(s) _____

parece(n) en el presente documento es(es) la(s) _____

tenido del mismo es cierto.

se firma esta diligencia.

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
29 NOV 2006
PAULO MENDEZ PARAJAS
NOTARIO (E)

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08 12 2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115467 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 45/00
31/439 31/167 31/137, A61P 11/00 11/06, 11/08

(74) Agent SRINIVASAN, R, C J A Kemp & CO 14
South Square Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB)

(21) International Application Number
PC1/EP2005/005841

(81) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date 31 May 2005 (31 05 2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
P200401312 31 May 2004 (31 05 2004) ES

(84) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US) ALMI
RALL PRODESFARMA S A [ES/ES], Ronda del Gen-
eral Mier 151, E 08022 Barcelona (ES)

(72) Inventors, and

(75) Inventor/Applicants (for US only) GRAS ESCARDO,
Jordi [ES/ES] / Roger de Flor 3, Alco, E-08018
Barcelona (ES) LLINAS CALVO, Jesus [ES/ES],
Ganduxia 39 5^a 2a E 08021 Barcelona (ES) RYDER,
Hamish [GB/US], Passage Barnadas, 18 E-08190 La
Floresta Sant Cugat del Valles, Barcelona (ES) ORVIL
DIAZ, Pio [ES/ES] Avda. Piscina 37 E 08198 Sant
Cugat del Valles, Barcelona (ES)

Published

— with international search report

For two letter codes and other abbreviations refer to the
Guidance Notes on Codes and Abbreviations appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 2005/115467 A1

(54) Title COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND BETA ADRENERGIC AGONISTS

(57) Abstract A combination which comprises (a) a β_2 agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R) (2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion Y, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid

COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND BETA-ADRENERGIC AGONISTS

This application claims priority from Spanish patent application number P200401312 filed 31 May 2004, which is incorporated by reference

The present invention relates to new combinations of certain antimuscarinic agents with β -adrenergic agonists and their use in the treatment of respiratory disorders

BACKGROUND OF THE INVENTION

β -adrenergic agonists, in particular β_2 -adrenergic agonists, and antimuscarinic agents, in particular antagonists of M3 muscarinic receptors, are two classes of bronchodilating drugs useful in the treatment of respiratory disorders, such as asthma or Chronic Obstructive Respiratory Diseases (COPD)

It is known that both classes of drugs can be used in combination. The International Patent Applications WO0238154 and WO03000241 describe some examples of such combinations

Combinations of drugs in which the active ingredients operate via different physiological pathways are known to be therapeutically useful. Frequently, the therapeutic advantage arises because the combination can achieve a therapeutically useful effect using lower concentrations of each active component. This enables the side-effects of the medication to be minimised. Thus, the combination can be formulated so that each active ingredient is present at a concentration which is subclinical in cells other than the target disease cells. The combination is nevertheless therapeutically effective in target cells which respond to both ingredients.

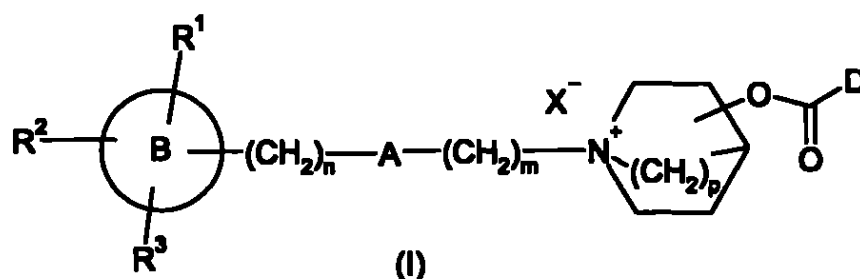
Notwithstanding the above discussion, combinations of known M3 muscarinic receptors and β -adrenergic agonists which are used in combination to treat

respiratory disorders, are known to have an unwanted effect in the heart. Cardiac cells appear to be susceptible both to known M3 antagonists and to β -adrenergic agonists in the same way as cells in the respiratory tract. The cardiac side effects appear to be more prominent and frequent when both classes of drugs are used in combination. Thus, the use of combinations of known antimuscarinic agents and β -adrenergic agonists involve undesirable cardiac side-effects e.g. tachycardia, palpitations, angina-like complaints and arrhythmias, limiting thus the therapeutic value of the combination, especially in patients with an underlying heart condition.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, it has now been found that a combination of certain specific antagonists of M3 muscarinic receptors (further on referred to as the M3 antagonists of the invention) with β 2-adrenergic agonists (further on referred to as β 2-agonists) produce significantly less heart side-effects, such as tachycardia, than the combinations proposed in the art, yet retaining a robust activity in the respiratory tract.

The present invention accordingly provides a combination which comprises (a) a β 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I)



wherein

B is a phenyl ring, a 5 to 10 membered heteroaromatic group containing one or more heteroatoms or a naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, benzo[1,3]dioxolyl or biphenyl group,

21

R^1 , R^2 and R^3 each independently represent a hydrogen atom or halogen atom, or a hydroxy group, or a phenyl, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ or $-CF_3$ group, or a straight or branched lower alkyl group which may optionally be substituted, for example, with a hydroxy or alkoxy group, wherein R^4 and R^5 each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or together form an alicyclic ring, or R^1 and R^2 together form an aromatic, alicyclic or heterocyclic ring,

n is an integer from 0 to 4,

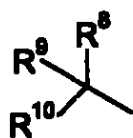
A represents a $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7-$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ or $-NR^6-$ group, wherein R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or R^6 and R^7 together form an alicyclic ring,

m is an integer from 0 to 8 provided that when $m = 0$, A is not $-CH_2-$,

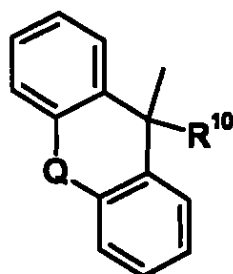
p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2,3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons,

D represents a group of formula i) or ii)

i)

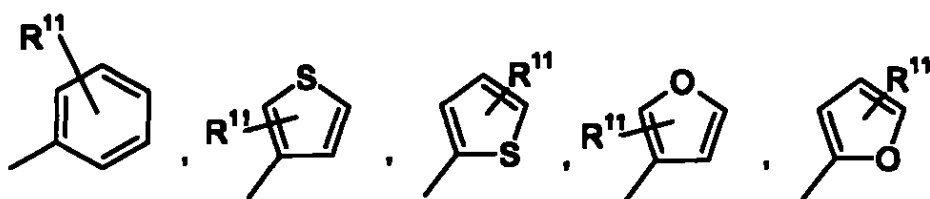


ii)

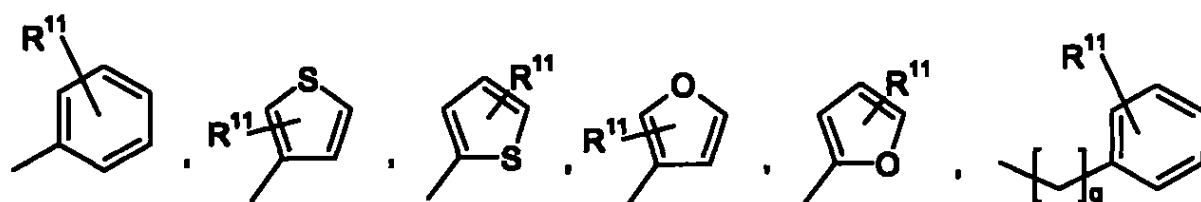


wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group or a $-CH_2OH$ group,

R^6 represents



R^6 represents an alkyl group of 1 to 7 carbon atoms, an alkenyl group containing 2 to 7 carbon atoms, an alkynyl group containing 2 to 7 carbon atoms, a cycloalkyl group of 3 to 7 carbon atoms, or a group selected from



wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom, a straight or branched substituted or unsubstituted lower alkyl group, a hydroxy group, an alkoxy group, a nitro group, a cyano group, $-CO_2R^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$ wherein R^{12} and R^{13} are identical or different and are selected from hydrogen and straight or branched lower alkyl groups

and Q represents a single bond, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-S-$, $-SCH_2-$ or $-CH=CH-$, and

X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof

The compounds of the present invention represented by the formula (I) described above, which may have one or more asymmetric carbons, include all the possible stereoisomers. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

As used herein, an alkyl group is typically a lower alkyl group. A lower alkyl group preferably contains 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkyl group is represented by a methyl, ethyl, propyl, including *i*-propyl, or butyl including a *n*-butyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl group. An alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms as mentioned herein may be a C_{1-4} alkyl group as mentioned above or a straight or branched pentyl, hexyl or heptyl group.

Alkenyl groups having 2 to 7 carbon atoms mentioned herein are straight or branched groups such as ethenyl, or straight or branched propenyl, butenyl,

pentenyl, hexenyl or heptenyl The double bond may be in any position in the alkenyl group, such as on the terminal bond

Alkynyl groups having 2 to 7 carbon atoms mentioned herein are straight or branched groups such as ethynyl, propynyl or straight or branched butynyl, pentynyl, hexynyl or heptynyl The triple bond may be in any position in the alkynyl group, such as on the terminal bond

Alkoxy groups mentioned herein are typically lower alkoxy groups, that is groups containing from 1 to 6 carbon atoms, preferably from 1 to 4 carbon atoms, the hydrocarbon chain being branched or straight Preferred alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy

Alicyclic groups or rings as mentioned herein, unless otherwise specified, typically contain from 3 to 8 carbon atoms, preferably from 3 to 6 carbon atoms Alicyclic rings of 3 to 6 carbon atoms include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl

The aromatic ring as mentioned herein typically contains from 5 to 14, preferably 5 to 10 carbon atoms Examples of aromatic groups include cyclopentadienyl, phenyl and naphthalenyl

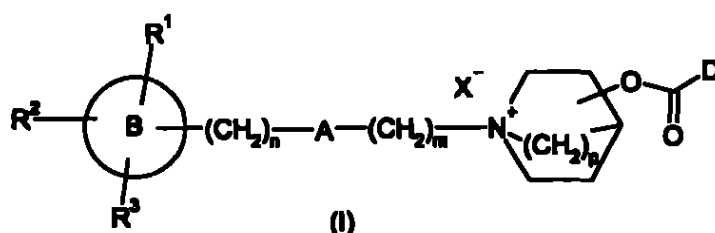
A heterocyclic or heteroaromatic group mentioned herein is typically a 5 to 10 membered group, such as a 5, 6 or 7 membered group, containing one or more heteroatoms selected from N, S and O Typically, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms are present, preferably 1 or 2 heteroatoms A heterocyclic or heteroaromatic group may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom Examples of heterocyclic groups include piperidyl, pyrrolidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl and thienyl Examples of

heteroaromatic groups include pyndyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzothiazolyl, pyndinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyndazinyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolyl, triazolyl and pyrazolyl

As used herein a halogen atom includes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, typically a fluorine, chlorine or bromine atom

Examples of pharmaceutically acceptable anions of mono or polyvalent acids are the anions derived from inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid or organic acids such as methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid or maleic acid. Furthermore, mixtures of the aforementioned acids can be used

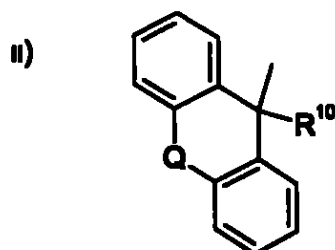
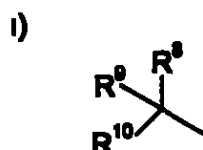
Preferably, the M3 antagonists according to the present invention are those having formula (I)



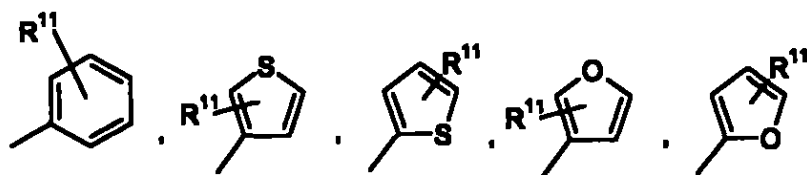
wherein

- B is a phenyl ring, a C₄ to C₈ heteroaromatic group containing one or more heteroatoms or a naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl or biphenyl group,
- R¹, R² and R³ each independently represent a hydrogen atom or halogen atom, or a hydroxy group, or a phenyl, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, NO₂, -COOR⁴ or -CF₃ group, or a straight or branched lower alkyl group which may optionally be substituted, for example, with a hydroxy or alkoxy group, wherein R⁴ and R⁵ each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or together form an alicyclic ring, or R¹ and R² together form an aromatic, alicyclic or heterocyclic ring,

- n is an integer from 0 to 4,
- A represents a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^6-$, $-\text{CR}^6=\text{CH}-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ or $-\text{NR}^6-$ group, wherein R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or R^6 and R^7 together form an alicyclic ring,
- m is an integer from 0 to 8 provided that when $m = 0$, A is not $-\text{CH}_2-$,
- p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2, 3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons ,
- D represents a group of formula i) or ii)



wherein R^{10} represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group, and R^8 and R^9 each independently represent

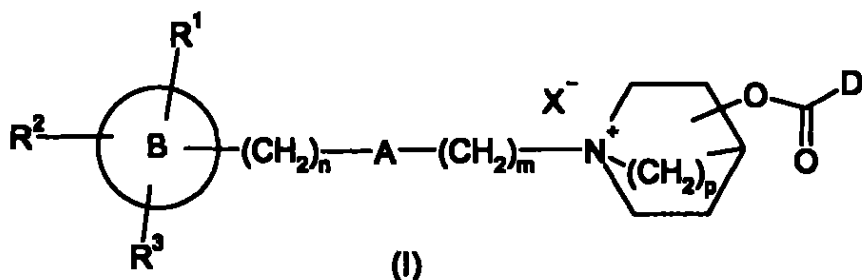


wherein R^{11} represents a hydrogen or halogen atom or a straight or branched lower alkyl group and Q represents a single bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$, and

- X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid

optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof

It is a preferred embodiment of the present invention a combination which comprises (a) a $\beta 2$ -agonist and (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors of formula (I)



wherein

B represents a phenyl group,

R¹, R² and R³ represent a hydrogen atom

m is an integer from 1 to 3,

n is zero,

A is a group selected from -O- and -CH₂-,

p is an integer from 1 to 2, the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2,3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons ,

-OC(O)D is selected from 2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy, 9H-xanthene-9-carbonyloxy and (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy, and

X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof

The M3 antagonists of the present invention represented by the formula (I) described above, which may have one or more asymmetric carbons, include all the possible stereoisomers. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

Those M3 antagonists in which the ester group, -OC(O)D, is attached to the ring comprising the quaternary nitrogen atom at the 3 position are especially preferred.

The M3 antagonists described can optionally be used in the form of their pure enantiomers, mixtures thereof or their racemates. Typically the carbon atom carrying the -OC(O)D group has the (R) configuration.

It is especially preferred that one of 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide and (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide is used as an M3 antagonist of the invention

The present invention accordingly provides a combination which comprises (a) a β 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarnic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid. Typically the antagonist of M3 muscarnic receptors is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide

Typically the combination contains the active ingredients (a) and (b) forming part of a single pharmaceutical composition

For the avoidance of doubt, the formula depicted above and the term 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane is meant to embrace the salts in dissociated, partially dissociated or undissociated form, for example in aqueous solution. The different salts of the compound may exist in the form of solvates, i.e. in the form of hydrates and all these forms are also within the scope of the present invention. Furthermore the different salts and solvates of the compound may exist in amorphous form or in the form of different polymorphs within the scope of the present invention

Also provided is a product comprising (a) a β 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarnic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane, in the form of a salt having an

anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide) as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a human or animal patient. Typically the product is for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

The present invention further provides the use of (a) a β 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide), for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

Also provided is the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide) for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a β 2 agonist for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

Also provided is the use of (a) a β 2-agonist for the preparation of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient by simultaneous, concurrent, separate

or sequential co-administration with (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide)

The invention also provides the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), for the preparation of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient by simultaneous, concurrent, separate or sequential co-administration with (a) a β 2-agonist, in particular in a human or animal patient suffering from a pre-existing heart condition or a condition that would be aggravated by tachycardia

The present invention further provides a method of treating a human or animal patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism which method comprises simultaneously, concurrently, separately or sequentially administering to said patient an effective amount of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a β 2-agonist

Typically said respiratory disease is asthma, acute or chronic bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial

hyperreactivity or rhinitis, in particular asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Typically the said human or animal patient is suffering from a pre-existing heart condition or a condition that would be aggravated by tachycardia, e.g., patients having pre-existing cardiac arrhythmia, hypo- or hypertension, angina or angina-like complaints, history of myocardial infarction, coronary artery disease or elderly patients. Preferably said patient is human.

Also provided is a pharmaceutical composition comprising (a) a β 2-agonist, and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), in association with (c) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention also provides a kit of parts comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a β 2 agonist for the treatment of a human or animal patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism.

Further provided is a package comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent

acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a β 2 agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

Further provided is a combination, product, kit of parts or package as hereinabove described wherein such combination, product, kit of parts or package further comprises (c) another active compound selected from (a) PDE IV inhibitors, (b) corticosteroids, (c) leukotriene D4 antagonists, (d) inhibitors of egfr-kinase, (e) p38 kinase inhibitors and (f) NK1 receptor agonists for simultaneous, separate or sequential use. Typically the additional active compound (c) is selected from the group consisting of (a) PDE IV inhibitors and (b) corticosteroids

It is an embodiment of the present invention that the combination, product, kit of parts or package comprise (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a β 2 agonist as the sole active compounds

It is also an embodiment of the present invention the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a β 2 agonist without any other active compound for the preparation of a medicament for simultaneous,

22

concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient

The preferred β 2-agonists to be used in the combinations of the invention are arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoethanne, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, metaprotenerol, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, nmoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutaline, taramide, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyloxy]-N,N-dimethylacetamide hydrochloride monohydrate, carmoterol, QAB-149 and 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert-butylamino)ethanol and 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts

The preferred β 2-agonists to be used in the combinations of the invention are arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol,

procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, rtdodne, nmoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutaline, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149 optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts

Since the M3 antagonists of the invention have a long duration of action, it is preferred that they are combined with long-acting β 2-agonists (also known as LABAs) The combined drugs could thus be administered once a day

Particularly preferred LABAs are formoterol, salmeterol and GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149 optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts More preferred are salmeterol, formoterol and QAB-149 Still more preferred are salmeterol and formoterol, in particular salmeterol xinafoate and formoterol fumarate

The following can be considered to represent examples of suitable acid for the formation of addition salts of the β 2-agonists hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, maleic acid, and trifluoroacetic acid Furthermore, mixtures of the aforementioned acids can be used

A preferred embodiment of the present invention is a combination of an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) with a LABA selected from formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149

A particularly preferred embodiment of the present invention is a combination of an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide with a LABA selected from formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149

Another embodiment of the present invention is a combination of an M3 antagonist selected from the group consisting of 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide, and (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide with a LABA selected from formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149

According to one embodiment of the invention the antagonist of M3 muscarinic receptors is a compound of formula (I) and in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide) and the β 2-agonists is formoterol, in particular formoterol fumarate

According to another embodiment of the invention the antagonist of M3 muscarinic receptors is a compound of formula (I) and in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide) and the β 2-agonists is salmeterol, in particular salmeterol xinafoate

The combinations of the invention can optionally comprise one or more additional active substances which are known to be useful in the treatment of respiratory disorders, such as PDE4 inhibitors, corticosteroids or glucocorticoids, leukotriene D4 inhibitors, inhibitors of egfr-kinase, p38 kinase inhibitors and/or NK1-receptor antagonists

Examples of suitable PDE4 inhibitors that can be combined with M3-antagonists and β 2-agonists are denbutylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, flumilast, picamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, linmilast, roflumilast, cilomilast, 6-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid, (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, cis [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl 45) Abst 2557) and the compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613 and PCT/EP03/14722 and in the Spanish patent application number P200302613

Examples of suitable corticosteroids and glucocorticoids that can be combined with M3-antagonists and β 2-agonists are prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, nafcort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, flucinolone acetonide, flucinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, nmexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, deprodone propionate, fluticasone propionate, halobetasol

propionate, loteprednol elabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate

Examples of suitable LTD4 antagonists that can be combined with M3 antagonists and β 2-agonists are tomelukast, Ibudilast, pobelukast, pranlukast hydrate, zafirlukast, rtiolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sodium, montelukast sodium, 4-[4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propylsulfonyl]phenyl]-4-oxobutynoic acid, [[5-[[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl]thio]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]acetic acid, 9-[(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)methyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 5-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-8-(N,N-dimethylcarbamoyl)-4,6-dithiaoctanoic acid sodium salt, 3-[1-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropylsulfanyl]methylsulfanyl]propionic acid sodium salt, 6-(2-Cyclohexylethyl)-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-one, 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]butynoic acid, (R)-3-Methoxy-4-[1-methyl-5-[N-(2-methyl-4,4,4-trifluorobutyl)carbamoyl]indol-3-ylmethyl]-N-(2-methylphenylsulfonyl)benzamide, (R)-3-[2-Methoxy-4-[N-(2-methylphenylsulfonyl)carbamoyl]benzyl]-1-methyl-N-(4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl)indole-5-carboxamide, (+)-4(S)-(4-Carboxyphenylthio)-7-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-5(Z)-heptenoic acid and the compounds claimed in the PCT patent application number PCT/EP03/12581

Examples of suitable inhibitors of egfr-kinase that can be combined with M3 antagonists and β 2-agonists are palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, erlotinib hydrochloride, canertinib dihydrochloride, lapatinib, and N-[4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)-2(E)-butenamide

25

Examples of suitable p38 kinase inhibitors that can be combined with M3 antagonists and β 2-agonists are chlormethiazole edisylate, doramapimod, 5-(2,6-Dichlorophenyl)-2-(2,4-difluorophenylsulfanyl)-6H-pyrimido[3,4-b]pyridazin-6-one, 4-Acetamido-N-(tert-butyl)benzamide, SCIO-469 (described in Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2) Abst P11-7 and VX-702 described in Circulation 2003, 108(17, Suppl 4) Abst 882

Examples of suitable NK1-receptor antagonists that can be combined with M3 antagonists and β 2-agonists are nelpitantum besilate, dapitant, lanepitant, vofopitant hydrochloride, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-Pentylphenyl)propionyl]-threonyl-N-methyl-2,3-dehydrotyrosyl-leucyl-D-phenylalanyl-allo-threonyl-asparaginyll-senne C-1 7-O-3 1 lactone, 1-Methylindol-3-ylcarbonyl-[4(R)-hydroxy]-L-prolyl-[3-(2-naphthyl)]-L-alanine N-benzyl-N-methylamide, (+)-(2S,3S)-3-[2-Methoxy-5-(trifluoromethoxy)benzylamino]-2-phenylpiperidine, (2R,4S)-N-[1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl]-2-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl]quinoline-4-carboxamide, 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)morpholin-4-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-phosphinic acid bis(N-methyl-D-glucamine) salt, [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)-4-morpholinylmethyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonic acid 1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol (1 2) salt, 1'-[2-[2(R)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl]spiro[benzo[c]thiophen-1(3H)-4'-piperidine] 2(S)-oxide hydrochloride and the compound CS-003 described in Eur Respir J 2003, 22(Suppl 45) Abst P2664

The combinations of the invention may be used in the treatment of any disorder which is susceptible to amelioration by simultaneous, concomitant or sequential antagonism of M3 muscarinic receptors and stimulation of β -adrenergic receptors, in particular of β 2-adrenergic receptors. Thus, the present application encompasses methods of treatment of these disorders, as well as the use of the combinations of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

Preferred examples of such disorders are those respiratory diseases, wherein the use of bronchodilating agents is expected to have a beneficial effect, for example asthma, acute or chronic bronchitis, emphysema, or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

The active compounds in the combination, i.e. the M3 antagonist of the invention, the β 2-agonist and any other optional active compounds may be administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route

In one embodiment the present invention provides a kit of parts comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with a β 2-adrenergic agonist for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

In a preferred embodiment the present invention provides a kit of parts comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with a β 2-agonist for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

In another embodiment the present invention provides a package comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and a β 2-adrenergic agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

In another embodiment the present invention consists of a package comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and a β 2-agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

In a preferred embodiment of the invention the active compounds in the combination are administered by inhalation through a common delivery device, wherein they can be formulated in the same or in different pharmaceutical compositions

In the most preferred embodiment the M3 antagonist of the invention and the β 2-agonist are both present in the same pharmaceutical composition and are administered by inhalation through a common delivery device

In one aspect the invention provides a combination as herein defined characterised in that the active ingredients (a) and (b) form part of a single pharmaceutical composition

In another aspect the invention provides a process for the production of a pharmaceutical composition as herein defined characterised in that an antagonist of M3 muscarinic receptors, a β 2-agonist and optionally other additives and/or carriers are mixed and processed by methods known per se

The active compounds in the combination, i.e. the M3 antagonist of the invention, the β 2-agonist and any other optional active compounds may be administered by any suitable route, depending on the nature of the disorder to be treated, e.g. orally (as syrups, tablets, capsules, lozenges, controlled-release preparations, fast-dissolving preparations, lozenges, etc), topically (as creams,

injections, lotions, nasal sprays or aerosols, etc), by injection (subcutaneous, intradermic, intramuscular, intravenous, etc) or by inhalation (as a dry powder, a solution, a dispersion, etc)

The pharmaceutical formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient(s) into association with the carrier. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, as a powder or granules, as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid, or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, natural, synthetic or semisynthetic oils such as peanut oil and olive oil, glycerine or water with flavouring, sweetener and/or colouring agent.

Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include celluloses, stearates such as magnesium stearate or stearic acid, talc, gelatine, acacia, starches, lactose and sucrose.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with binders, lubricants, inert diluents, lubricating, surface active or dispersing agents. Moulded tablets may be made by moulding

in a suitable machine a mixture of the powdered blend comprising the active compounds moistened with an inert liquid diluent and optionally dried and sieved. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide modified (i.e. slow or controlled) release of the active ingredient therein.

Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatine capsule. Where the composition is in the form of a soft gelatine capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatine capsule.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in different primary packaging systems (such as capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil), for use in an inhaler or insufflator.

Packaging of the formulation may be suitable for unit dose or multi-dose delivery. In the case of multi-dose delivery, the formulation can be pre-metered or metered in use. Dry powder inhalers are thus classified into three groups: (a) single dose, (b) multiple unit dose and (c) multi dose devices.

Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compounds of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 2 µg and 400 µg of each therapeutically active ingredient. Alternatively, the active ingredient (s) may be presented without excipients.

For single dose inhalers of the first type, single doses have been weighed by the manufacturer into small containers, which are mostly hard gelatine capsules. A capsule has to be taken from a separate box or container and inserted into a receptacle area of the inhaler. Next, the capsule has to be opened or perforated with pins or cutting blades in order to allow part of the

inspiratory air stream to pass through the capsule for powder entrainment or to discharge the powder from the capsule through these perforations by means of centrifugal force during inhalation. After inhalation, the emptied capsule has to be removed from the inhaler again. Mostly, disassembling of the inhaler is necessary for inserting and removing the capsule, which is an operation that can be difficult and burdensome for some patients. Other drawbacks related to the use of hard gelatine capsules for inhalation powders are (a) poor protection against moisture uptake from the ambient air, (b) problems with opening or perforation after the capsules have been exposed previously to extreme relative humidity, which causes fragmentation or indentation, and (c) possible inhalation of capsule fragments. Moreover, for a number of capsule inhalers, incomplete expulsion has been reported (e.g. Nielsen et al, 1997).

Some capsule inhalers have a magazine from which individual capsules can be transferred to a receiving chamber, in which perforation and emptying takes place, as described in WO 92/03175. Other capsule inhalers have revolving magazines with capsule chambers that can be brought in line with the air conduit for dose discharge (e.g. WO91/02558 and GB 2242134). They comprise the type of multiple unit dose inhalers together with blister inhalers, which have a limited number of unit doses in supply on a disk or on a strip.

Blister inhalers provide better moisture protection of the medicament than capsule inhalers. Access to the powder is obtained by perforating the cover as well as the blister foil, or by peeling off the cover foil. When a blister strip is used instead of a disk, the number of doses can be increased, but it is inconvenient for the patient to replace an empty strip. Therefore, such devices are often disposable with the incorporated dose system, including the technique used to transport the strip and open the blister pockets.

Multi-dose inhalers do not contain pre-measured quantities of the powder formulation. They consist of a relatively large container and a dose measuring principle that has to be operated by the patient. The container bears multiple doses that are isolated individually from the bulk of powder by volumetric displacement. Various dose measuring principles exist, including rotatable

33

membranes (e g EP0069715) or disks (e g GB 2041763, EP 0424790, DE 4239402 and EP 0674533), rotatable cylinders (e g EP 0166294, GB 2165159 and WO 92/09322) and rotatable frustums (e g WO 92/00771), all having cavities which have to be filled with powder from the container. Other multi dose devices have measuring slides (e g US 5201308 and WO 97/00703) or measuring plungers with a local or circumferential recess to displace a certain volume of powder from the container to a delivery chamber or an air conduit e g EP 0505321, WO 92/04068 and WO 92/04928.

Reproducible dose measuring is one of the major concerns for multi dose inhaler devices.

The powder formulation has to exhibit good and stable flow properties, because filling of the dose measuring cups or cavities is mostly under the influence of the force of gravity.

For reloaded single dose and multiple unit dose inhalers, the dose measuring accuracy and reproducibility can be guaranteed by the manufacturer. Multi dose inhalers on the other hand, can contain a much higher number of doses, whereas the number of handlings to prime a dose is generally lower.

Because the inspiratory air stream in multi-dose devices is often straight across the dose measuring cavity, and because the massive and rigid dose measuring systems of multi dose inhalers can not be agitated by this inspiratory air stream, the powder mass is simply entrained from the cavity and little de-agglomeration is obtained during discharge.

Consequently, separate disintegration means are necessary. However in practice, they are not always part of the inhaler design. Because of the high number of doses in multi-dose devices, powder adhesion onto the inner walls of the air conduits and the de-agglomeration means must be minimized and/or regular cleaning of these parts must be possible, without affecting the residual doses in the device. Some multi dose inhalers have disposable drug containers that can be replaced after the prescribed number of doses has been taken (e g

WO 97/000703) For such semi-permanent multi dose inhalers with disposable drug containers, the requirements to prevent drug accumulation are even stricter

Apart from applications through dry powder inhalers the compositions of the invention can be administered in aerosols which operate via propellant gases or by means of so-called atomisers, via which solutions of pharmacologically-active substances can be sprayed under high pressure so that a mist of inhalable particles results. The advantage of these atomisers is that the use of propellant gases can be completely dispensed with.

Such atomisers are described, for example, in PCT Patent Application No WO 91/14468 and International Patent Application No WO 97/12687, reference here being made to the contents thereof.

Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the active ingredient (s) and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra-fluoroethane, especially 1,1, 1, 2-tetrafluoroethane, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be free from excipients other than the propellant or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as surfactants e.g. oleic acid or lecithin and cosolvents e.g. ethanol. Pressurised formulations will generally be retained in a canister (e.g. an aluminium canister) closed with a valve (e.g. a metering valve) and fitted into an actuator provided with a mouthpiece.

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum particle size for inhalation into the bronchial system

is usually 1-10 μ , preferably 2-5 μ . Particles having a size above 20 μ are generally too large when inhaled to reach the small airways. To achieve these particle sizes the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means eg by micronisation or supercritical fluid techniques. The desired fraction may be separated out by air classification or sieving. Preferably, the particles will be crystalline.

Achieving a high dose reproducibility with micronised powders is difficult because of their poor flowability and extreme agglomeration tendency. To improve the efficiency of dry powder compositions, the particles should be large while in the inhaler, but small when discharged into the respiratory tract. Thus, an excipient such as lactose, mannitol or glucose is generally employed. The particle size of the excipient will usually be much greater than the inhaled medicament within the present invention. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, preferably crystalline alpha lactose monohydrate.

Pressurized aerosol compositions will generally be filled into canisters fitted with a valve, especially a metering valve. Canisters may optionally be coated with a plastics material e g a fluorocarbon polymer as described in W096/32150. Canisters will be fitted into an actuator adapted for buccal delivery.

Typical compositions for nasal delivery include those mentioned above for inhalation and further include non-pressurized compositions in the form of a solution or suspension in an inert vehicle such as water optionally in combination with conventional excipients such as buffers, anti-microbials, mucoadhesive agents, tonicity modifying agents and viscosity modifying agents which may be administered by nasal pump.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

The proportions in which (a) the β_2 agonist and (b) the antagonist of M3 muscarinic receptors may be used according to the invention are variable. Active substances (a) and (b) may possibly be present in the form of their solvates or hydrates. Depending on the choice of the compounds (a) and (b), the weight ratios which may be used within the scope of the present invention vary on the basis of the different molecular weights of the various salt forms. The pharmaceutical combinations according to the invention may contain (a) and (b) generally in a ratio by weight (b) (a) ranging from 1 : 5 to 500 : 1, preferably from 1 : 10 to 400 : 1.

The weight ratios specified below are based on the compound (b) expressed as 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and the free bases of the β_2 agonists salmeterol and formoterol which are particularly preferred according to the invention.

The pharmaceutical combinations according to the invention may contain (a) and (b) in the case of formoterol, for example, in a ratio by weight (b) (a) ranging from 1 : 10 to 300 : 1, preferably from 1 : 5 to 200 : 1, preferably 1 : 3 to 150 : 1, more preferably from 1 : 2 to 100 : 1.

The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of (a) and (b) are normally administered so that 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and formoterol are present together in doses of 5 to 5000 μg , preferably from 10 to 2000 μg , more preferably from 15 to 1000 μg , better still from 20 to 800 μg per single dose.

For example, without restricting the scope of the invention thereto, combinations in which 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as (b) and formoterol fumarate is used as (a), the compositions according to the invention may contain for instance from 20 to 1000 μg of 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-

phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and from 2,5 to 30 µg of formoterol fumarate

For example, the active substance combinations according to the invention may contain 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and (a) in the case of salmeterol, in a ratio by weight (b) (a) in the range from about 1 : 30 to 400 : 1, preferably 1 : 25 to 200 : 1, preferably 1 : 20 to 100 : 1, more preferably from 1 : 15 to 50 : 1

The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of (a) and (b) are usually administered so that 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and salmeterol are present together in dosages of 5 to 5000 µg, preferably from 10 to 2000 µg, more preferably from 15 to 1000 µg, even more preferably from 20 to 800 µg per single dose

For example, without restricting the scope of the invention thereto, combinations in which 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as (b) and salmeterol xinafoate is used as (a), the compositions according to the invention may contain for instance from 20 to 1000 µg of 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and from 15 to 300 µg of salmeterol xinafoate

The aforementioned examples of possible doses applicable for the combinations according to the invention are to be understood as referring to doses per single application. However, these examples are not to be understood as excluding the possibility of administering the combinations according to the invention multiple times. Depending on the medical need patients may receive also multiple inhalative applications. As an example patients may receive the combinations according to the invention for instance two or three times (e.g. two or three puffs with a powder inhaler, an MDI etc) in the morning of each treatment day. As the aforementioned dose examples are only to be understood

as dose examples per single application (i.e. per puff) multiple application of the combinations according to the invention leads to multiple doses of the aforementioned examples. The application of the compositions according to the invention can be for instance once a day, or depending on the duration of action of the anticholinergic agent twice a day, or once every 2 or 3 days.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

Each dosage unit contains suitably from 20 μg to 1000 μg and preferably from 50 μg to 300 μg of an M3 antagonist according to the invention or a pharmaceutical acceptable salt thereof and 1 μg to 300 μg , and preferably from 5 μg to 100 μg of a β_2 -agonist according to the invention.

The amount of each active which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular active, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated.

The active ingredients may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity. Preferably, the active ingredients are administered once or twice a day.

It is contemplated that all active agents would be administered at the same time, or very close in time. Alternatively, one or two actives could be taken in the morning and the other (s) later in the day. Or in another scenario, one or two actives could be taken twice daily and the other (s) once daily, either at the same time as one of the twice-a-day dosing occurred, or separately. Preferably at least two, and more preferably all, of the actives would be taken together at the same time. Preferably, at least two, and more preferably all actives would be administered as an admixture.

The active substance compositions according to the invention are preferably administered in the form of compositions for inhalation delivered with the help of

inhalers, especially dry powder inhalers, however, any other form or parenteral or oral application is possible. Here, the application of inhaled compositions embodies the preferred application form, especially in the therapy of obstructive lung diseases or for the treatment of asthma.

The following preparations forms are cited as formulation examples

Example 1

Ingredient	Amount in µg
3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Formoterol	10
Lactose	2 500

Example 2

Ingredient	Amount in µg
3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Salmeterol	25
Lactose	2 500

Example 3

Ingredient	Amount in µg
(3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Formoterol	10
Lactose	2 500

Example 4

Ingredient	Amount in µg
(3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Salmeterol	25
Lactose	2 500

Example 5

Ingredient	Amount in µg
(3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Formoterol	10
Lactose	2 500

Example 7

Ingredient	Amount in µg
(3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	100
Salmeterol	25
Lactose	2 500

Pharmacological activity

The compositions above are specific examples of preferred embodiments of the invention, wherein an M3 antagonist of Formula I is combined with a β 2-agonist. These new combinations present significant therapeutic advantages with respect to the combinations of M3 antagonists and a β 2-agonist already known in the art.

In particular, the combination of an M3 antagonist of Formula I with a β 2-agonist, such as salmeterol or formoterol, produces significantly and

consistently less heart side-effects, such as tachycardia, than a therapeutically equivalent combination of tiotropium bromide with salmeterol or formoterol

The following comparative examples describe the advantageous properties of combinations comprising the most preferred M3 antagonists of the invention, i.e. 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, and (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

Material and Methods

Three male Beagle dogs weighing 16-19 Kg from the "Centre d'Elevage du domaine des Souches" (CEDS, Mazilles, France) were housed in standard conditions of temperature, humidity and light cycles. The animals were fed standard laboratory chow and water ad libitum.

The animals were fasted for some 18 hours with water ad libitum before the experiment. Each dog was taken from its kennel, weighed, and carried to the room where the experiment was performed by means of a sling suit restrainer.

Left cephalic vein was cannulated to administer the test substances, and surface electrocardiograph leads to record the ECGs (and calculate heart rate) were attached to the animal.

Each dog received all the treatments (or the vehicle, i.e. saline solution at 0.9%) with a wash out period of 6 days as a minimum. The combinations or the vehicle were administered in a total volume of 0.5 ml/kg, in 3-min perfusion. The effects on heart rate were assessed at the end of the administration, and every 15 minutes up to 5 hours after the administration by means of a computer-based data acquisition system MP100WSW (Biopac Systems, Inc. Santa Barbara, USA) provided with the program AcqKnowledge III (version 3.5.3).

Results

A preliminary experiment was performed to study the effects of 3(R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (subsequently called compound 1), (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (subsequently called compound 2) tiotropium, salmeterol and formoterol on heart rate in order to identify the most appropriate doses (i.e. the ones producing submaximal heart rate increases) to be administered in combination (data not shown). The doses selected were the following:

- Compound 1 10 and 100 µg/kg
- Compound 2 100 µg/kg
- Tiotropium 10 µg/kg
- Salmeterol 3 µg/kg
- Formoterol 0.3 µg/kg

The following combinations were studied:

- Compound 1 at 10 µg/kg plus formoterol at 0.3 µg/kg
- Compound 1 at 10 µg/kg plus salmeterol at 3 µg/kg
- Compound 1 at 100 µg/kg plus salmeterol at 3 µg/kg
- Compound 2 at 100 µg/kg plus salmeterol at 3 µg/kg
- Tiotropium at 10 µg/kg plus formoterol at 0.3 µg/kg
- Tiotropium at 10 µg/kg plus salmeterol at 3 µg/kg

For each treatment the maximum increase in heart rate and the time elapsed before this maximal chronotropic effect declined to 50 % ($t_{50\%}$) were also measured.

TABLE 1

Treatment	Maximum heart rate (beats/min)	Duration of effect – $t_{50\%}$ (min)
Compound 1 at 10 $\mu\text{g/kg}$ + Formoterol at 0,3 $\mu\text{g/kg}$	166 $\pm$ 11	40 $\pm$ 18 (a)
Tiotropium at 10 $\mu\text{g/kg}$ + Formoterol at 0,3 $\mu\text{g/kg}$	206 $\pm$ 18	155 $\pm$ 26
Compound 1 at 10 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol at 3 $\mu\text{g/kg}$	157 $\pm$ 14	25 $\pm$ 10 (b)
Compound 1 at 100 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol at 3 $\mu\text{g/kg}$	214 $\pm$ 25	65 $\pm$ 18 (c)
Compound 2 at 100 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol at 3 $\mu\text{g/kg}$	227 $\pm$ 15	35 $\pm$ 5 (b)
Tiotropium at 10 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol at 3 $\mu\text{g/kg}$	206 $\pm$ 14	130 $\pm$ 10

The statistical analysis using the One-way ANOVA with Newman-Keuls post test of the data summarised in table 1 shows that there are no differences between the maximum effects on heart rate and that the duration of the effect of (a) is different from tiotropium plus formoterol $p < 0.01$, (b), is different from tiotropium plus salmeterol $p < 0.01$, (c) is different from tiotropium plus salmeterol $p < 0.05$

The results summarised in Table 1 and Figures 1 to 4 show the following effects

The combination of compound 1 (10 µg/kg) plus formoterol produced a smaller increase in heart rate than tiotropium plus formoterol, although the difference is not statistically significant (Fig 1)

The chronotropic effects elicited by compound 1 (10 µg/kg) plus formoterol fell to values lower than 50 % of the maximum increase at 40 ± 18 min, whilst tiotropium plus formoterol required 155 ± 26 min to do so. This difference was statistically significant (Fig 1)

The combination of compound 1 (10 µg/kg) plus salmeterol also produced a smaller increase in heart rate than tiotropium plus salmeterol. The difference was not statistically significant (Fig 2)

The chronotropic effects elicited by compound 1 (10 µg/kg) plus salmeterol fell to values lower than 50 % of the maximum increase at 25 ± 10 min, whilst tiotropium plus salmeterol required 130 ± 10 min to do so. This difference was statistically significant (Fig 2)

The combination of compound 1 at a higher dose (100 µg/kg) plus salmeterol produced a maximum tachycardic effect only slightly greater than the one elicited by the combination of tiotropium at a dose 10-times lower plus salmeterol. This small difference did not attain statistical significance (Fig 3)

The duration of the chronotropic effect produced by a combination of compound 1 at this high dose of 100 µg/kg plus salmeterol is again statistically shorter ($t_{50\%} = 65 \pm 18$ min) than the one produced by the combination of tiotropium at a dose 10 times smaller (10 µg/kg) plus salmeterol ($t_{50\%} = 130 \pm 10$ min) (Fig 3)

Like in the case of compound 1, when compound 2 was administered at the high dose of 100 µg/kg in combination with salmeterol, the maximum tachycardic effect was slightly greater than the one produced by the combination of tiotropium at a dose 10-times smaller plus salmeterol. And, also like in the case of compound 1, this small difference did not attain statistical significance (Fig 4)

Remarkably, also in the case of the combination of compound 2 at the high dose of 100 µg/kg plus salmeterol the chronotropic effect lasted significantly less time ($t_{50\%}=35\pm5$ min) than the one produced by the combination of tiotropium at a dose 10 times lower plus salmeterol ($t_{50\%}=130\pm10$ min)

These results demonstrate that the combination of the M3 antagonists of the invention with LABAs induces less heart side-effects than the combination of commercial M3 antagonists, like tiotropium, with LABAs

Consequently, the combinations of the invention possess therapeutically advantageous properties, which make them particularly suitable for the treatment of respiratory diseases in all kind of patients, including those having an underlying heart condition

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

FIG 1 shows the time-course effects on heart rate of combinations of 0.3 µg/Kg of formoterol with either 10 µg/Kg of compound 1 or 10 µg/Kg of tiotropium. The effects of a vehicle are also shown as a reference.

FIG 2 shows the time-course effects on heart rate of combinations of 3 µg/Kg of salmeterol with either 10 µg/Kg of compound 1 or 10 µg/Kg of tiotropium. The effects of a vehicle are also shown as a reference.

FIG 3 shows the time-course effects on heart rate of combinations of 3 µg/Kg of salmeterol with either 100 µg/Kg of compound 1 or 10 µg/Kg of tiotropium. The effects of a vehicle are also shown as a reference.

FIG 4 shows the time-course effects on heart rate of combinations of 3 µg/Kg of salmeterol with either 100 µg/Kg of compound 2 or 10 µg/Kg of tiotropium. The effects of a vehicle are also shown as a reference.

CLAIMS

- 1 A combination which comprises (a) a $\beta 2$ agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid
- 2 A combination according to claim 1 wherein the antagonist of M3 muscarinic receptors (b) is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide
- 3 A combination according to claim 1 or 2 characterized in that the active ingredients (a) and (b) form part of a single pharmaceutical composition
- 4 A product comprising (a) a $\beta 2$ agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claims 1 or 2, as a combined preparation for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism
- 5 A kit of parts comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a $\beta 2$ agonist for the treatment of a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism
- 6 A package comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 and (a) a $\beta 2$ agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

- 7 Use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a β 2 agonist for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a patient**
- 8 Use of (a) a β 2 agonist for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a patient**
- 9 Use of (a) a β 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2, for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a patient**
- 10 A method of treating a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease or condition which responds to M3 antagonism which method comprises simultaneously, concurrently, separately or sequentially administering to said patient an effective amount of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors as defined in claim 1 or 2 and (a) a β 2 agonist**
- 11 A method according to claim 10 wherein the patient is suffering from a pre-existing heart condition or condition that would be aggravated by tachycardia**
- 12 The product according to claim 4, kit of parts according to claim 5, use according to claims 7 to 9 or method according to claims 10 to 11 wherein the respiratory disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**

48

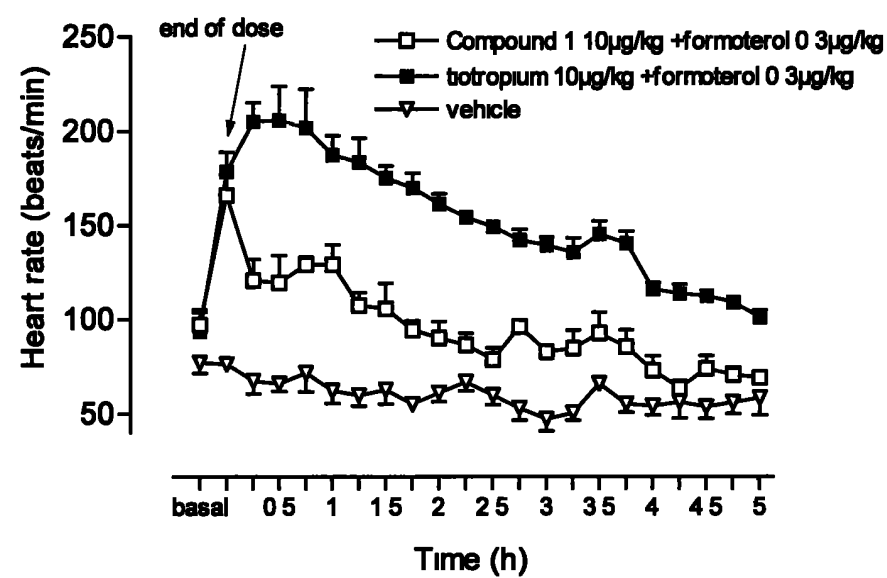
- 13 The combination, product, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 12 wherein the β 2 agonist is selected from the group comprising arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, mabuterol, meluadnne, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutaline, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149I, optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts
- 14 The combination, product, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 13 wherein the β 2 agonist is selected from the group comprising formoterol, salmeterol and QAB-149 optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts
- 15 The combination, product, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 14 wherein the β 2- agonist is formoterol fumarate
- 16 The combination, kit of parts, package, use or method according to anyone of claims 1 to 14 wherein the β 2 agonist is salmeterol xinafoate
- 17 The combination according to claims 1 to 3, product according to claim 4, kit of parts according to claim 5 or package according to claim 6 wherein such combination, product, kit of parts or package further comprises (c) another active compound selected from (a) PDE IV inhibitors, (b) corticosteroids, (c) leukotriene D4 antagonists, (d) inhibitors of egfr-kinase, (e) p38 kinase inhibitors and (f) NK1 receptor agonists for simultaneous, separate or sequential use

**18 The combination, product, kit of parts or package according to claim 17
wherein the active compound (c) is selected from the group consisting of
(a) PDE IV inhibitors and (b) corticosteroids**

ABSTRACT**COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND BETA-ADRENERGIC AGONISTS**

A combination which comprises (a) a β_2 agonist and (b) an antagonist of M3 muscannic receptors which is 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid

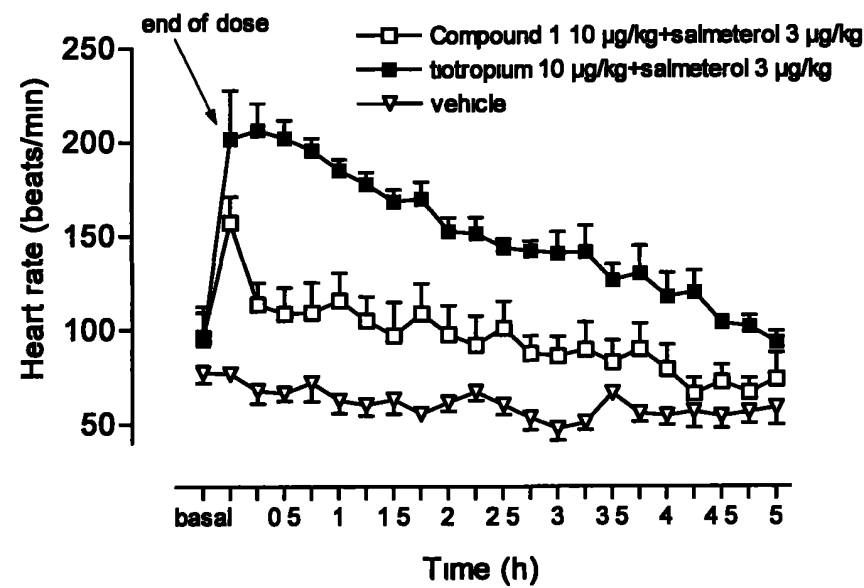
Figure 1.Comparative time-course effects of Compound 1 plus formoterol v.s. tiotropium plus formoterol i.v. on heart rate in conscious Beagle dogs



N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with New man-Keuls post test
There are differences between each treatment and the vehicle group and
between the treatments (p<0.001)

2.

Figure 2. Time-course effects of Compound 1 plus salmeterol vs. tiotropium plus salmeterol i.v. on heart rate in conscious Beagle dogs

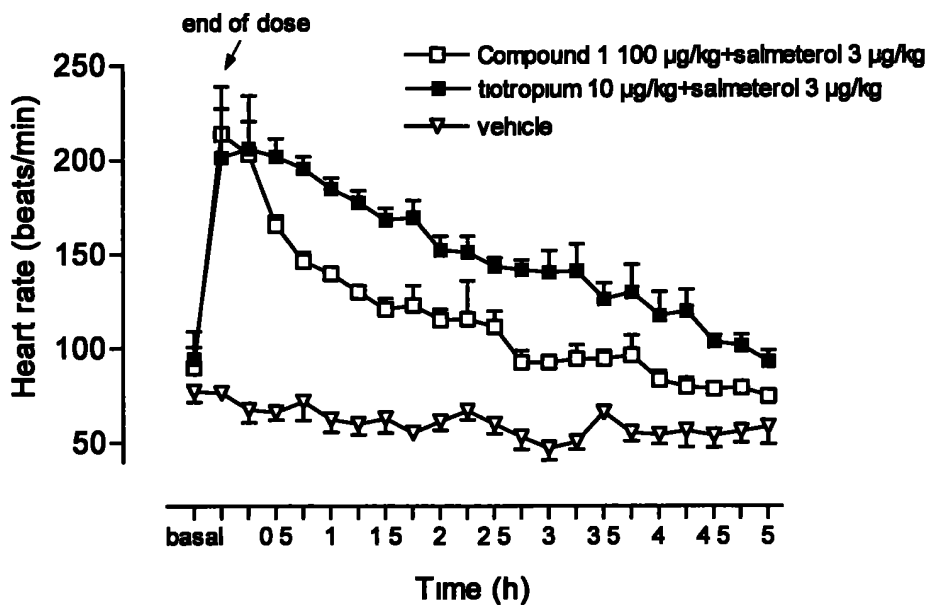


N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with New man-Keuls post test
There are differences between each treatment and the vehicle group and
between the treatments (p<0.001)

52

Figure 3. Time-course effects Compound 1 100 µg/kg plus salmeterol 3 µg/kg vs. tiotropium 10 µg/kg plus salmeterol 3 µg/kg i.v. on heart rate in conscious Beagle dogs

53

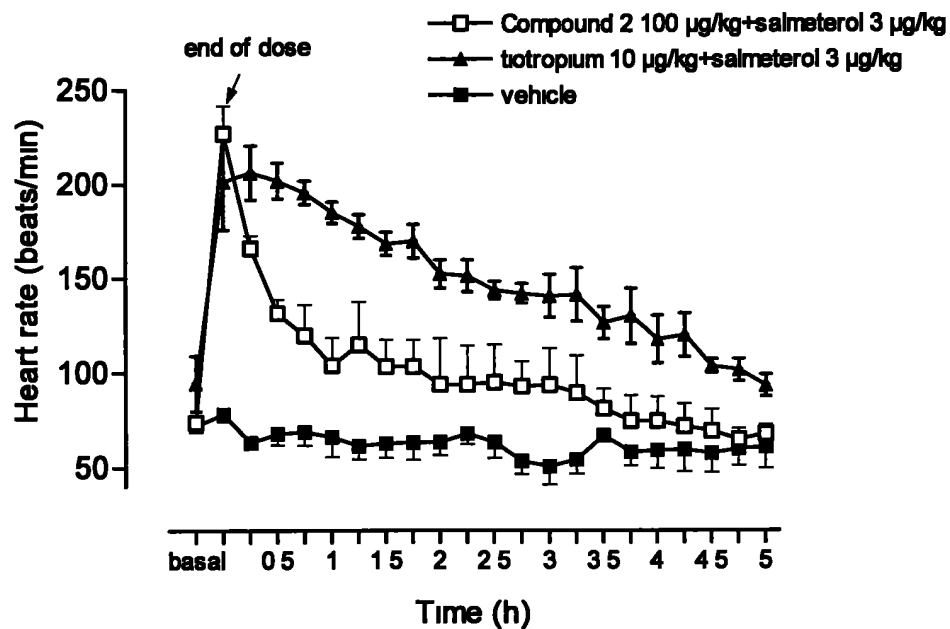


N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with New man-Keuls post test There are differences between each treatment and the vehicle group and between the treatments (p<0.001)

53

Figure 4. Time-course effects Compound 2 100 µg/kg plus salmeterol 3 µg/kg vs. tiotropium 10 µg/kg plus salmeterol 3 µg/kg i.v. on heart rate in conscious Beagle dogs

57



N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with New man-Keuls post test There are differences between each treatment and the vehicle group and between the treatments (p<0.001)

58

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN A AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS Y AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente española número P200401312 presentada el 31 de mayo de 2004, que se incorpora como referencia

La presente invención se refiere a nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con agonistas β -adrenérgicos y a su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas β -adrenérgicos, en particular los agonistas β_2 -adrenérgicos y agentes antimuscarínicos, en particular antagonistas de los receptores muscarínicos M3, son dos clases de fármacos broncodilatadores útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Se sabe que ambas clases de fármacos se pueden utilizar combinadas. Las solicitudes de patente internacional WO0238154 y WO03000241 describen algunos ejemplos de tales combinaciones

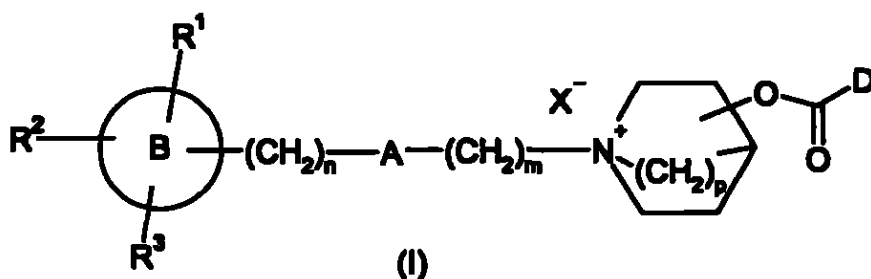
Las combinaciones de fármacos en las que los ingredientes activos actúan a través de diferentes vías fisiológicas se conocen por ser terapéuticamente útiles. Con frecuencia, la ventaja terapéutica se produce porque la combinación puede conseguir un efecto terapéuticamente útil usando menores concentraciones de cada uno de los componentes activos. Esto permite minimizar los efectos secundarios de la medicación. Así, la combinación se puede formular de modo que cada uno de los ingredientes activos esté presente en una concentración que sea subclínica en células distintas de las células diana de la enfermedad. No obstante, la combinación es terapéuticamente eficaz en células diana que responden a ambos ingredientes

A pesar de la descripción anterior, las combinaciones de antagonistas de receptores muscarínicos M3 conocidos y agonistas β -adrenérgicos conocidos que se usan en combinación para tratar trastornos respiratorios, son conocidas por tener un efecto no deseado en el corazón. Las células cardíacas parecen ser sensibles a los antagonistas de M3 así como a los agonistas β -adrenérgicos conocidos del mismo modo que las células del tracto respiratorio. Los efectos secundarios cardíacos parecen ser más importantes y frecuentes cuando se usan ambas clases de fármacos combinados. Así, el uso de combinaciones de agentes antimuscarínicos y agonistas β -adrenérgicos conocidos conlleva efectos secundarios cardíacos no deseados, por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, dolores del tipo angina y arritmias, limitando así el valor terapéutico de la combinación, en especial en pacientes con una patología cardíaca subyacente.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De modo sorprendente, se ha encontrado ahora que una combinación de ciertos antagonistas específicos de receptores muscarínicos M3 (denominados a continuación antagonistas de M3 de la invención) con agonistas β 2-adrenérgicos (denominados a continuación agonistas β 2) produce efectos secundarios cardíacos significativamente menores tales como taquicardia, que las combinaciones propuestas en la técnica, manteniendo sin embargo una fuerte actividad en el tracto respiratorio.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer una combinación que comprende (a) un agonista β 2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I)



en la que

B es un anillo fenilo, un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o mas heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo,

cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o un grupo fenilo, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ o $-CF_3$ o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por un grupo hidroxilo o alcoxi, representando cada uno de R^4 y R^5 independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando juntos un anillo alicíclico, o R^1 y R^2 forman juntos un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico,

n es un número entero que varía de 0 a 4,

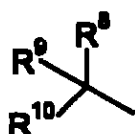
A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7-$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-NR^6-$, representando cada uno de R^6 y R^7 independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando R^6 y R^7 juntos un anillo alicíclico,

m es un número entero que varía de 0 a 8 con la condición de que cuando $m = 0$, A no es $-CH_2-$,

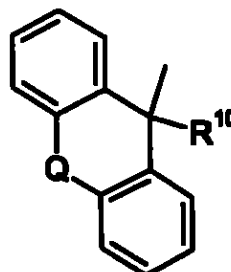
p es un número entero que varía de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de los carbonos asimétricos;

D representa un grupo de fórmula i) ó ii)

i)

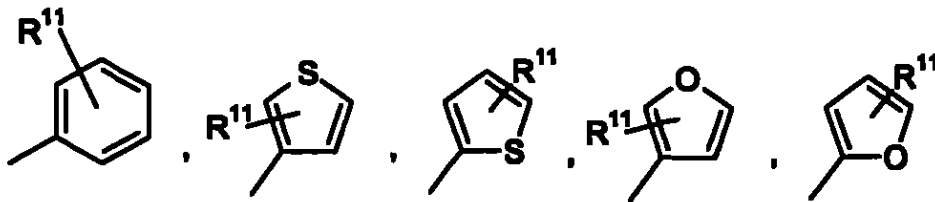


ii)

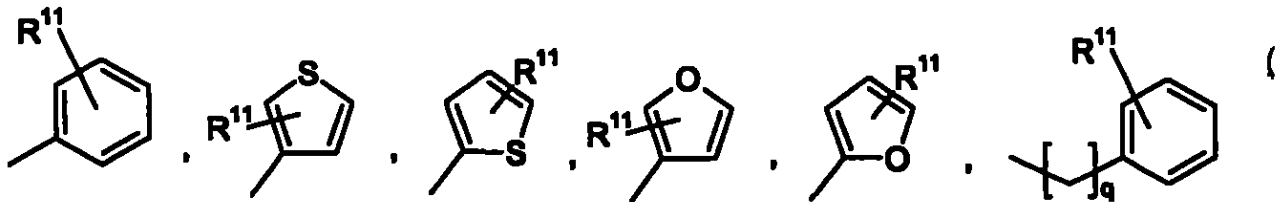


en la que R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo o un grupo $-CH_2OH$,

R^8 representa



R^9 representa un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo alquenilo que contiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquinilo que contiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo seleccionado de



en la que R^{11} representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo nitrilo, un grupo ciano, $-CO_2R^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, siendo R^{12} y R^{13} iguales o distintos y seleccionándose de hidrógeno y grupo alquilo inferior lineal o ramificado

y Q representa un enlace simple, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ ó $-CH=CH-$, y

X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descritos anteriormente, que pueden tener uno o más carbonos asimétricos, incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros aislados y mezclas de isómeros se encuentran dentro del ámbito de la presente invención

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilo es de forma típica un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilo inferior contiene preferiblemente de 1

a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que dicho grupo alquilo esté representado por un grupo metilo, etilo, propilo, incluyendo *i*-propilo o butilo incluyendo un grupo *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono como se ha citado en la presente memoria puede ser un grupo alquilo C₁₋₄ como se ha citado anteriormente o un grupo pentilo, hexilo o heptilo lineal o ramificado.

Grupos alquenoilo que tienen de 2 a 7 átomos de carbono citados en la presente memoria son grupos lineales o ramificados tales como etenilo o propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo o heptenilo lineales o ramificados. El doble enlace puede estar en cualquier posición en el grupo alquenoilo, tal como en el enlace terminal.

Grupos alquínilo que tienen de 2 a 7 átomos de carbono citados en la presente memoria son grupos lineales o ramificados tales como etinilo, propinilo o butinilo, pentinilo, hexinilo o heptinilo lineales o ramificados. El triple enlace puede estar en cualquier posición en el grupo alquínilo, tal como en el enlace terminal.

Grupos alcoxi citados en la presente memoria son típicamente grupos alcoxi inferior, es decir, grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada. Grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *t*-butoxi.

Grupos o anillos alicíclicos como los citados en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, contienen típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Anillos alicíclicos de 3 a 6 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

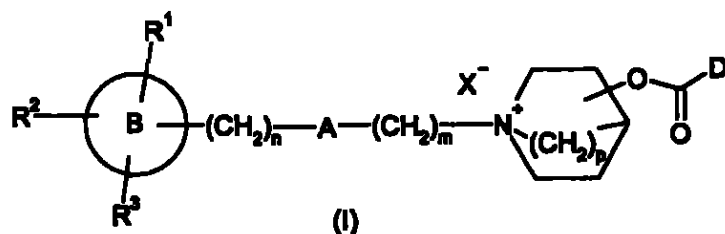
El anillo aromático como el citado en la presente memoria contiene, de forma típica, de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos aromáticos incluyen ciclopentadienilo, fenilo y naftalenilo.

Un grupo heterocíclico o heteroaromático citado en la presente memoria es típicamente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. De forma típica, están presentes 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, pindilo, pirazinilo, pirimidinilo, pindazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ptendinilo, quinucidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y tienilo. Ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen pindilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotriazolilo, pindinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pindazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftundinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.

Tal y como se usa en la presente memoria un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, de forma típica, un átomo de flúor, cloro o bromo.

Ejemplos de aniones de ácidos mono o polivalentes farmacéuticamente aceptables son los aniones derivados de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. Además, también pueden usarse mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

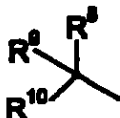
Con preferencia, los antagonistas de M3 conforme a la presente invención son los que tienen la fórmula (I)



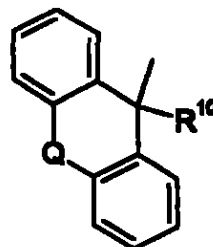
en la que

- B es un anillo fenilo, un grupo heteroaromático C₄ a C₈ que contiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo o bifenilo,
- cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o un grupo fenilo, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ o -CF₃ o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por un grupo hidroxilo o alcoxi, representando cada uno de R⁴ y R⁵ independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando juntos un anillo alicíclico, o R¹ y R² forman juntos un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico,
- n es un número entero que varía de 0 a 4,
- A representa un grupo -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -NR⁶-, representando cada uno de R⁶ y R⁷ independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando R⁶ y R⁷ juntos un anillo alicíclico,
- m es un número entero que varía de 0 a 8 con la condición de que cuando m = 0, A no es -CH₂-,
- p es un número entero que varía de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniacíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de los carbonos asimétricos,
- D representa un grupo de fórmula i) o ii)

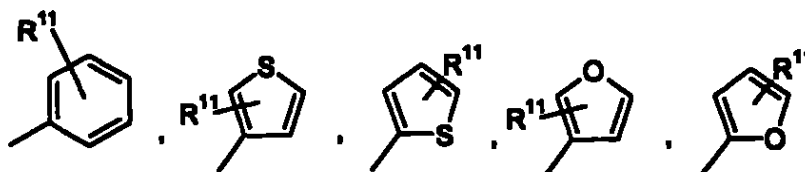
i)



ii)



en la que R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo, y cada uno de R^8 y R^9 representa independientemente

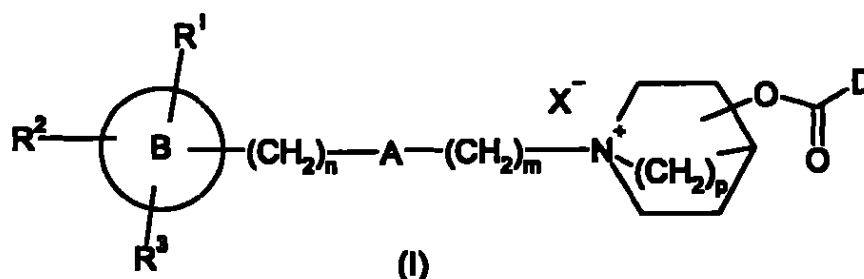


en las que R^{11} representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado y Q representa un enlace simple, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$, y

- X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente

opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas

Una realización preferida de la presente invención es una combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I)



en la que

B representa un grupo fenilo,

R^1 , R^2 y R^3 representan un átomo de hidrógeno

m es un número entero que varía de 1 a 3,

n es cero,

A es un grupo seleccionado de $-O-$ y $-CH_2-$,

p es un número entero que varía de 1 a 2, la sustitución en el anillo

azoniabicclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de carbonos asimétricos,

-OC(O)D se selecciona de 2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi, 9H-xanteno-9-carboniloxi y (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fen-2-ilacetoxi, y

X representa un anion farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente

opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas

Los antagonistas de M3 de la presente invención representados por la fórmula (I) descritos antes, que pueden tener uno o más carbonos asimétricos, incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros aislados y las mezclas de los isómeros están dentro del alcance de la presente invención

Se prefieren de modo especial los antagonistas de M3 en los que el grupo éster, -OC(O)D, está unido al anillo que comprende el átomo de nitrógeno cuaternario en la posición 3

Los antagonistas de M3 descritos se pueden usar opcionalmente en forma de sus enantiómeros puros, sus mezclas o sus racematos. De forma típica, el átomo de carbono que soporta el grupo -OC(O)D tiene la configuración (R)

Se prefiere especialmente que se use como antagonista de M3 de la invención uno de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fen-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxyetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente. De forma típica, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es bromuro de

3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

De forma típica, la combinación contiene los ingredientes activos (a) y (b) que forman parte de una única composición farmacéutica individual

Para evitar dudas, se desea que la fórmula representada antes y el término **3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano** incluyan las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden existir en forma de solvatos, es decir, en forma de hidratos y todas estas formas también están dentro del alcance de la presente invención. Además, las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden existir en forma amorfa o en forma de diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

También se proporciona un producto que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es **3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de **3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**) como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal. De forma típica, el producto es para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal.

La presente invención proporciona además el uso de (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es **3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano** en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de

un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano), para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal

También se proporciona el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano) para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un agonista $\beta 2$ para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal

También se proporciona el uso de (a) un antagonista $\beta 2$ para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal mediante administración conjunta simultánea, concurrente, por separado o secuencial con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano)

La invención también proporciona el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o

polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2,2,2]octano), para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal mediante administración conjunta simultánea, concurrente, por separado o secuencial con (a) un agonista β_2 , en particular en un paciente humano o animal que padece un estado patológico cardíaco previamente existente o un estado patológico que se agravaría con taquicardia

La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar un paciente humano o animal que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3, comprendiendo el procedimiento la administración simultánea, concurrente, por separado o secuencial a dicho paciente de una cantidad eficaz de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2,2,2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2,2,2]octano) y (a) un agonista β_2

De forma típica, dicha enfermedad respiratoria es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

De forma típica, el citado paciente humano o animal sufre un estado patológico cardíaco previamente existente o un estado que se agravaría con taquicardia, por ejemplo, pacientes que tienen arritmia cardíaca, hipo o hipertensión, angina o molestias del tipo angina, historia de infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria previamente existentes o pacientes ancianos. Con preferencia, dicho paciente es un ser humano

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un agonista β_2 , y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano), en asociación con (c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable

La invención también proporciona un kit de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano) junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

Se proporciona además un envase que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano) y (a) un agonista β_2 para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

Se proporciona además una combinación, producto, kit de partes o envase como se han descrito antes en los que dicha combinación, producto, kit de partes o envase comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de quinasa del egfr, (e) inhibidores de la quinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, por separado o secuencial. De forma típica, el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo consistente en (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides.

Una realización de la presente invención es que la combinación, producto, kit de partes o envase comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β 2 como únicos compuestos activos.

También es una realización de la presente invención el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β 2 sin ningún otro compuesto activo para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal.

Los agonistas β 2 preferidos que se usarán en las combinaciones de la invención son arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol,

clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetanna, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadnna, metaprotenerol, nolorirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rtiadnna, nmoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, taramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, hidrocioruro de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidrox-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carnoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-8-hidrox-1H-quinolin-2-ona, 4-hidrox-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil]etyl]amino]etyl]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidrox-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidrox-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidrox-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidrox-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidrox-8-(1-hidrox-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol y 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino]etanol opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles

Los agonistas β_2 preferidos que se usarán en las combinaciones de la invención son arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadnna, nolorirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, rtiadnna, nmoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus

mezclas y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles

Puesto que los antagonistas de M3 de la invención tienen una duración prolongada de acción, se prefiere que éstos se combinen con agonistas β_2 de acción prolongada (también conocidos como LABA) Los fármacos combinados se podrían administrar de este modo una vez al día

LABA particularmente preferidos son formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles Son más preferidos salmeterol, formoterol y QAB-149 Son todavía más preferidos salmeterol y formoterol, en particular xinafoato de salmeterol y fumarato de formoterol

Los siguientes se pueden considerar ejemplos representativos de ácidos adecuados para la formación de sales de adición de los agonistas β_2 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, y ácido trifluoroacético Además, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriormente citados.

Una realización preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149

Una realización particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149

Otra realización de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 seleccionado del grupo consistente en bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149

De acuerdo con una realización de la invención el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano) y el agonista $\beta 2$ es formoterol, en particular fumarato de formoterol

De acuerdo con otra realización de la invención el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabidclo[2 2 2]octano) y el agonista $\beta 2$ es salmeterol, en particular xinafoato de salmeterol

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se conocen por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de quinasa del egfr, inhibidores de quinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas $\beta 2$ son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, flumilast, picamilast, mesopram, hidrocloreto de drotavena, linmilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)thiazol-4-il]pindin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenil)-2-feniletil]pindina, N-(3,5-dicloro-4-pindinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-pindinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]pindin-4-carboxamida, hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxy)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)pindin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl 45) Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas $\beta 2$ son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónico, flucinolona acetónico, flucinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato

de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona

Ejemplos de antagonistas de LTD₄ adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M₃ y agonistas β ₂ son tomelukast, ibudilast, pobelukast, pranlukast hidrato, zafirlukast, ntolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pírido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-dioctanoico, sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carboxifenil)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT número PCT/EP03/12581

Ejemplos de inhibidores adecuados de quinasa del egfr que se pueden combinar con antagonistas de M₃ y agonistas β ₂ son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidrocloruro de erlotinib, dihidrocloruro de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida

74

Ejemplos de inhibidores de quinasa p38 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas $\beta 2$ son edisilato de clometiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]pindazin-6-ona, 4-acetamido-N-(terc-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2) Abst PII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl 4) Abst 882

Ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas $\beta 2$ son besilato de nelpitanto, dapitant, lanepitant, hidrocloreto de vofopitant, apreptant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-dehidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alotreonil-asparaginil-senna C-1 7-O-3 1 lactona, 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolin-[3-(2-naftil)]-L-alanina N-bencil-N-metilamida, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpipendina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)pipendin-4-il]quinolina-4-carboxamida, sal bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-tiazol-1-fosfónico, sal 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1 2) [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-tiazol-1-il]fosfónico, hidrocloreto de 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tofen-1(3H)-4'-pipendina] 2(S)-óxido y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J 2003, 22(Suppl 45) Abst P2664

Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de cualquier trastorno que sea susceptible de aliviarse por antagonismo simultáneo, concomitante o secuencial de receptores muscarínicos M3 y estimulación de receptores β adrenérgicos, en particular receptores $\beta 2$ adrenérgicos. Así, la presente solicitud incluye un procedimiento de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos

Ejemplos preferidos de dichos trastornos son las enfermedades respiratorias, en las que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el agonista $\beta 2$ y cualquier otro compuesto activo opcional se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones farmacéuticas destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por vía diferente

En una realización, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un agonista $\beta 2$ -adrenérgico para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

En una realización preferida, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un agonista $\beta 2$ para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

En otra realización, la presente invención proporciona un envase que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y un agonista $\beta 2$ -adrenérgico para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

En otra realización, la presente invención consiste en un envase que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano) y un agonista β_2 para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

En una realización preferida de la invención, los compuestos activos en la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de liberación común, pudiendo estar formulados en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones farmacéuticas

En la realización más preferida, el antagonista de M3 de la invención y el agonista β_2 están presentes ambos en la misma composición farmacéutica y se administran por inhalación a través de un dispositivo de liberación común

En un aspecto la invención proporciona una combinación como la que se ha definido en la presente memoria caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una única composición farmacéutica

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica como la que se ha definido en la presente memoria caracterizada porque se mezclan un antagonista de los receptores muscarínicos M3, un agonista β_2 y, opcionalmente otros aditivos y/o vehículos, y se procesan por procedimientos conocidos *per se*

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el agonista β_2 y cualquier otro compuesto activo opcional se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del

trastorno que se va a tratar, por ejemplo, oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, tabletas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, tabletas y similares), tópica (como cremas, pomadas, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles y similares), por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa y similares), o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión y similares)

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el(los) ingrediente(s) activo(s) en asociación con un vehículo. En general, las formulaciones se preparan poniendo el ingrediente activo de forma uniforme e íntima en asociación con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de inyección de gran tamaño, polvo medicinal mezclado con miel o sirope o pomada espesa.

Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceites naturales, sintéticos o semisintéticos como aceite de cacahuete y aceite de oliva, glicena o agua con un agente aromatizante y/o colorante.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen celulosas,

estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, goma arábiga, almidones, lactosa y sacarosa

Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o granulado, opcionalmente mezclado con ligantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes tensioactivos o de dispersión. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla en polvo que comprende el compuesto activo humectado con un diluyente líquido inerte y opcionalmente secando y tamizando. Los comprimidos se pueden recubrir o se puede practicar una ranura opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación modificada (es decir, lenta o controlada) del ingrediente activo en los mismos.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación de rutina, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en diferentes sistemas de acondicionamiento primario (tales como cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blisters de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada) para usar en un inhalador o insuflador.

El acondicionamiento o envasado de la formulación puede ser adecuado para la liberación de dosis unitaria o multidosis. En el caso de liberación multidosis, la formulación se puede dosificar previamente o dosificarse en uso. Los

inhaladores de polvo seco se clasifican de este modo en tres grupos dispositivos de (a) dosis única, (b) varias dosis únicas y (c) multidosis

Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación de los compuestos de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general de 2 µg a 400 µg de cada uno de los ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el ingrediente o ingredientes activos pueden presentarse sin excipientes

Para los inhaladores de dosis única del primer tipo, se han pesado dosis únicas por el fabricante en pequeños receptáculos, que son fundamentalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula se tiene que extraer de una caja o recipiente separado e insertarse en un área de recepción del inhalador. A continuación, se debe abrir la cápsula o perforar con agujas o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar polvo o descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vacía tiene que retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil e inconveniente para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) una mala protección contra la absorción de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, que causa fragmentación o entallas y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Por otro lado, para una serie de inhaladores de cápsula, se ha descrito una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997)

Algunos inhaladores de cápsula tienen un depósito desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen depósitos giratorios con

cámaras para cápsulas que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134) Estos comprenden el tipo de inhaladores de varias dosis unitarias con inhaladores de blister, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o en una tira

Los inhaladores de blister proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blister, o despegando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira blister en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir los alveolos del blister

Los inhaladores de múltiples dosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un contenedor relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de la dosis, incluyendo membranas rotatorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763, EP 0424790, DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, los documentos EP 0166294, GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de cono (por ejemplo, el documento WO 92/00771), disponiendo todos ellos de cavidades que tienen que llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos multidosis tienen placas correderas dosificadoras (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con un rehundido local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo del contenedor a una cámara de liberación o a un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928

La medida reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos de inhalación multidosis

La formulación de polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medida de dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad

Para la recarga de inhaladores de dosis única y de varias dosis unitarias, la exactitud en la medida de la dosis y la reproducibilidad se pueden garantizar por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de múltiples dosis pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de actuaciones para el llenado de una dosis es por lo general menor

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos multidosis es con frecuencia dirigida a través de la cavidad de medida de la dosis y, debido a que los sistemas de medida de dosis sólidos y rígidos de los inhaladores multidosis no pueden ser agitados por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es arrastrada simplemente de la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga

Por consiguiente, son necesarios medios adicionales de disgregación. No obstante, en la práctica, éstos no forman parte siempre del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis restantes en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen contenedores de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para tales inhaladores multidosis semipermanentes con contenedores de fármaco desechables son incluso más estrictos los requisitos para evitar la acumulación de fármaco.

Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que

funcionan por medio de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, por medio de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar totalmente el uso de gases propulsores.

Tales atomizadores se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT N° WO 91/14468 y en la solicitud de patente internacional n° WO 97/12687, haciéndose referencia al contenido de las mismas.

Las composiciones de pulverizador para liberación tópica al pulmón por inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles liberados desde envases a presión, tales como un inhalador de dosis medida, usando un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y por lo general contienen el ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorcarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular hidrofluoralcenos, por ejemplo, diclorodifluorometano, trichlorofluorometano, diclorotetrafluorometano, en especial 1,1,1,2-tetrafluoreetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propano o una de sus mezclas. También se pueden usar como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes además del propulsor o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina o disolventes comunes tales como etanol. Las formulaciones a presión están contenidas por lo general en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y acoplado a un pulsador dotado de una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10 μ , con preferencia de 2 a 5 μ . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a

20 μ son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Con preferencia, las partículas serán cristalinas.

Conseguir una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados es difícil debido a su baja fluidez y extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas serán grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Así, se emplea por lo general un excipiente tal como lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de partículas del excipiente normalmente será mucho mayor que el del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente típicamente en forma de lactosa molida, con preferencia alfa lactosa cristalina monohidratada.

Las composiciones de aerosol a presión se llenarán generalmente en recipientes acoplados a una válvula, en especial una válvula dosificadora. Los recipientes pueden estar opcionalmente recubiertos con un material plástico, por ejemplo, un polímero fluorocarbono como se describe en el documento WO 96/32150. Se puede acoplar un recipiente a un pulsador adaptado para liberación bucal.

Las composiciones típicas para liberación nasal incluyen las mencionadas antes para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por bombeo nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o

84

pomada espesa o están en forma de un emplasto, parche o membrana medicado

Las proporciones en las que (a) el agonista β_2 y (b) el antagonista de los receptores muscarínicos M3 se pueden usar conforme a la invención son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las relaciones en peso que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención varían en base a los diferentes pesos moleculares de las diversas formas salinas. Las combinaciones farmacéuticas conforme a la invención pueden contener (a) y (b), por lo general en una relación en peso (b) (a) que varía de 1:5 a 500:1, preferiblemente de 1:10 a 400:1.

Las relaciones en peso especificadas más adelante se basan en el compuesto (b) expresado como bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y las bases libres de los agonistas β_2 salmeterol y formoterol que se prefieren de forma particular conforme a la invención.

Las combinaciones farmacéuticas conforme a la invención pueden contener (a) y (b) en el caso de formoterol, por ejemplo, en una relación en peso (b) (a) que varía de 1:10 a 300:1, preferiblemente de 1:5 a 200:1, preferiblemente 1:3 a 150:1, más preferiblemente de 1:2 a 100:1.

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran normalmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el formoterol están presentes en dosis de 5 a 5000 μg , preferiblemente de 10 a 2000 μg , más preferiblemente de 15 a 1000 μg , mejor todavía de 20 a 800 μg por cada dosis.

Por ejemplo, sin limitar el alcance de la invención a las mismas, las combinaciones en las que se usa bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano como (b) y se usa fumarato de formoterol como (a), las composiciones conforme a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 µg de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano y de 2,5 a 30 µg de fumarato de formoterol

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas conforme a la invencion pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano y (a) en el caso de salmeterol, en una relacion en peso (b) (a) en el intervalo de aproximadamente 1 30 a 400 1, preferiblemente 1 25 a 200 1, preferiblemente 1 20 a 100 1, más preferiblemente de 1 15 a 50 1

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran normalmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano y el salmeterol estan presentes juntos en dosis de 5 a 5000 µg, preferiblemente de 10 a 2000 µg, más preferiblemente, de 15 a 1000 µg, incluso más preferiblemente de 20 a 800 µg por cada dosis

Por ejemplo, sin limitar el alcance de la presente invención a las mismas, las combinaciones en las que se usa bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano como (b) y se usa xinafoato de salmeterol como (a), las composiciones conforme a la invención pueden contener por ejemplo, de 20 a 1000 µg de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2 2 2]octano y de 15 a 300 µg de xinafoato de salmeterol

Los ejemplos anteriormente citados de dosis posibles aplicables para las combinaciones conforme a la invención se sobreentiende que se refieren a dosis por cada aplicacion No obstante, no se interpretará que estos ejemplos

86

excluyen la posibilidad de administrar las combinaciones conforme a la invención varias veces. Dependiendo de las necesidades médicas, los pacientes pueden recibir también varias aplicaciones de inhalación. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones conforme a la invención, por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos o tres aplicaciones o puff con un inhalador de polvo, un MDI y similares) por la mañana de cada día de tratamiento. Como ejemplos de dosis anteriormente citados solo se sobreentienden como ejemplos de dosis por cada aplicación (es decir, por puff), la aplicación múltiple de las combinaciones conforme a la invención conduce a varias dosis de los ejemplos anteriormente citados. La aplicación de las composiciones conforme a la invención puede ser por ejemplo una vez al día o, dependiendo de la duración de la acción del agente anticolinérgico, dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días.

Con preferencia, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una única dosis.

Cada dosis unitaria contiene adecuadamente de 20 µg a 1000 µg y, con preferencia, de 50 µg a 300 µg de un antagonista de M3 conforme a la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de 1 µg a 300 µg y, preferiblemente de 5 µg a 100 µg de un agonista β2 conforme a la invención.

La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando.

Los ingredientes activos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada. Con preferencia, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

87

Se contempla que todos los agentes activos se administraran al mismo tiempo, o con poca diferencia temporal. Como alternativa, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos por la mañana y el(los) otro(s) a lo largo del día. O en otro escenario, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, bien al mismo tiempo que uno de los que se dosifican dos veces al día o por separado. Con preferencia, se tomarán juntos al mismo tiempo al menos dos y, más preferiblemente todos, los ingredientes activos. Con preferencia, se administrarán en forma de mezcla al menos dos y, mas preferiblemente, todos los ingredientes activos.

Las composiciones de sustancia activa conforme a la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación liberadas con ayuda de inhaladores, en especial inhaladores de polvo seco, no obstante, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de composiciones inhaladas constituye la realización de la forma de aplicación preferida, en especial en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

Se citan como ejemplos de formulación las siguientes formas de preparación.

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad en μg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2,2,2]octano	100
Formoterol	10
Lactosa	2 500

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en μg
-------------	---------------------------

Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difen-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2 500

Ejemplo 3

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano	100
Formoterol	10
Lactosa	2 500

Ejemplo 4

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2 500

Ejemplo 5

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fen-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano	100
Formoterol	10
Lactosa	2 500

Ejemplo 7

Ingrediente	Cantidad en μg
Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicclo[2 2 2]octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2 500

Actividad farmacéutica

Las composiciones anteriores son ejemplos específicos de realizaciones preferidas de la invención, en las que se combina un antagonista de M3 de fórmula I con un agonista $\beta 2$. Estas nuevas combinaciones presentan ventajas terapéuticas significativas con respecto a las combinaciones de antagonistas de M3 y un agonista $\beta 2$ ya conocidas en la técnica.

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de fórmula I con un agonista $\beta 2$, tal como salmeterol o formoterol, produce menores efectos secundarios cardíacos de forma significativa y consistente, tales como taquicardia, que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropio con salmeterol o formoterol.

Los siguientes ejemplos comparativos describen las propiedades ventajosas de las combinaciones que comprenden los antagonistas de M3 más preferidos de la invención, es decir, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicclo[2 2 2]octano y bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicclo[2 2 2]octano.

Materiales y procedimientos

Se alojaron tres perros Beagle macho que pesaban 16-19 Kg del "Centre d'Elevage du domaine des Souches" (CEDS, Mezilles, Francia) en condiciones estándares de temperatura, humedad y ciclos lumínicos. Los animales se alimentaron con comida convencional de laboratorio y agua *ad libitum*.

Los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 horas con agua *ad libitum* antes del experimento. Cada perro se sacó de su caseta, se registró el peso y se llevó a la sala en la que se realizó el experimento por medio de una correa adaptada a un cabestrillo.

Se canuló la vena cefálica izquierda para administrar las sustancias del ensayo y se fijaron al animal electrodos de superficie electrocardiográficos para registrar el ECG (y calcular la frecuencia cardíaca).

Cada perro recibió todos los tratamientos (o el vehículo, es decir solución salina al 0,9%) con un periodo de lavado de 6 días como mínimo. Las combinaciones o el vehículo se administraron en un volumen total de 0,5 ml/kg en perfusión de 3 minutos. Se valoraron los efectos sobre la frecuencia cardíaca y el final de la administración, y cada 15 minutos hasta 5 horas después de la administración por medio de un sistema de adquisición de datos por ordenador MP100WSW (Biopac Systems, Inc Santa Barbara, USA) proporcionados con el programa *AcqKnowledge III* (versión 3.5.3).

Resultados

Se llevó a cabo un experimento preliminar para estudiar los efectos de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (en lo sucesivo denominado compuesto 1), bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (en lo sucesivo denominado compuesto 2), tiotropio, salmeterol y formoterol sobre la frecuencia cardíaca con el fin de identificar las dosis más apropiadas (es decir, aquellas que producen aumentos de la frecuencia cardíaca submáximos) que se van a administrar en combinación (datos no mostrados). Las dosis seleccionadas fueron tal como sigue:

- Compuesto 1 10 y 100 µg/kg
- Compuesto 2 100 µg/kg

- Tiotropio 10 µg/kg
- Salmeterol 3 µg/kg
- Formoterol 0,3 µg/kg

Se estudiaron las siguientes combinaciones

- Compuesto 1 a 10 µg/kg más formoterol a 0,3 µg/kg
- Compuesto 1 a 10 µg/kg más salmeterol a 3 µg/kg
- Compuesto 1 a 100 µg/kg más salmeterol a 3 µg/kg
- Compuesto 2 a 100 µg/kg más salmeterol a 3 µg/kg
- Tiotropio a 10 µg/kg más formoterol a 0,3 µg/kg
- Tiotropio a 10 µg/kg mas salmeterol a 3 µg/kg

Para cada tratamiento se midieron también el aumento máximo de la frecuencia cardíaca y el tiempo transcurrido antes de que este efecto cronotrópico máximo se redujera al 50% ($t_{50\%}$)

TABLA 1

Tratamiento	Frecuencia cardíaca máxima (latidos/min)	Duración del efecto – $t_{50\%}$ (min)
Compuesto 1 a 10 µg/kg + Formoterol a 0,3 µg/kg	166±11	40±18 (a)
Tiotropio a 10 µg/kg +	206±18	155±26

Formoterol a 0,3 µg/kg		
Compuesto 1 a 10 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	157±14	25±10 (b)
Compuesto 1 a 100 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	214±25	65±18 (c)
Compuesto 2 a 100 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	227±15	35±5 (b)
Tiotropio a 10 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	206±14	130±10

El analisis estadístico usando ANOVA de una vía con una prueba posterior de Newman-Keuls de los datos resumidos en la tabla 1 muestra que no existen diferencias entre los efectos máximos sobre la frecuencia cardíaca y que la duracion del efecto de (a) es diferente de la de tiotropio más formoterol $p<0,01$, (b), es diferente de la de tiotropio más salmeterol $p<0,01$, (c) es diferente de la de tiotropio más salmeterol $p<0,05$

Los resultados resumidos en la tabla 1 y en las figuras 1 a 4 muestran los siguientes efectos

La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más formoterol produjo un menor aumento de la frecuencia cardíaca que tiotropio más formoterol, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (Fig 1)

Los efectos cronotrópicos obtenidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más formoterol llegan a valores menores del 50 % del aumento máximo a 40 ± 18 min, mientras que tiotropio más formoterol requirió 155 ± 26 min para la misma disminución Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Fig 1)

La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más salmeterol también produjo un menor aumento en la frecuencia cardíaca que tiotropio más salmeterol. La diferencia no fue estadísticamente significativa (Fig 2)

Los efectos cronotrópicos obtenidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más salmeterol están en valores menores del 50 % del aumento máximo a 25 ± 10 min, aunque tiotropio más salmeterol requirió 130 ± 10 min para la misma disminución. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Fig 2)

La combinación de compuesto 1 a una mayor dosis (100 µg/kg) más salmeterol produjo un efecto taquicárdico máximo solo ligeramente superior que el obtenido por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces menor más salmeterol. Esta pequeña diferencia no tiene significación estadística (Fig 3)

La duración del efecto cronotrópico producido por una combinación del compuesto 1 a esta alta dosis de 100 µg/kg más salmeterol es de nuevo estadísticamente menor ($t_{50\%} = 65 \pm 18$ min) que la producida por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces menor (10 µg/kg) más salmeterol ($t_{50\%} = 130 \pm 10$ min) (Fig 3)

Igual que en el caso del compuesto 1, cuando se administró el compuesto 2 a la dosis alta de 100 µg/kg en combinación con salmeterol, el efecto taquicárdico máximo fue ligeramente superior que el producido por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces menor más salmeterol. Y además, también como en el caso del compuesto 1, esta pequeña diferencia no alcanza significación estadística (Fig 4)

Cabe destacar también, en el caso de la combinación de compuesto 2 a la dosis alta de 100 µg/kg más salmeterol que el efecto cronotrópico duró significativamente menos tiempo ($t_{50\%} = 35 \pm 5$ min) que el producido por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces menor más salmeterol ($t_{50\%} = 130 \pm 10$ min)

Estos resultados demuestran que la combinación de los antagonistas de M3 de la invención con LABA induce menos efectos secundarios cardíacos que la combinación de antagonistas de M3 comerciales, como tiotropio, con LABA

Por consiguiente, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas que las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes, incluyendo los que tienen un estado patológico cardíaco subyacente

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca de combinaciones de 0,3 µg/Kg de formoterol con, bien 10 µg/Kg de compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

Figura 2 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol con, bien 10 µg/Kg de compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

Figura 3 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol con, bien 100 µg/Kg de compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

Figura 4 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol con, bien 100 µg/Kg de compuesto 2 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

REIVINDICACIONES

- 1 Combinacion que comprende (a) un agonista $\beta 2$ y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente**
- 2 Combinación, según la reivindicación 1, en la que el antagonista de los receptores muscarínicos M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano**
- 3 Combinacion, según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una única composición farmacéutica**
- 4 Producto que comprende (a) un agonista $\beta 2$ y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2, en forma de una preparacion combinada para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que sufre, o es susceptible de sufrir, una enfermedad respiratona que responde a un efecto antagonista de M3**
- 5 Kit de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2 junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un agonista $\beta 2$ para el tratamiento de un paciente que sufre, o es susceptible de sufrir, una enfermedad respiratona que responde a un efecto antagonista de M3**
- 6 Envase que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2 y (a) un agonista $\beta 2$ para el uso simultáneo, concurrente, por separado o**

secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

- 7 Uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un agonista $\beta 2$ para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente
- 8 Uso de (a) un agonista $\beta 2$ para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente
- 9 Uso de (a) un agonista $\beta 2$ y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente
- 10 Método para tratar un paciente que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o estado patológico que responde a un efecto antagonista de M3, comprendiendo el procedimiento la administración simultánea, concurrente, por separado o secuencial a dicho paciente de una cantidad eficaz de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2 y (a) un agonista $\beta 2$
- 11 Método según la reivindicación 10, en el que el paciente sufre un estado patológico cardíaco previamente existente o un trastorno que se agravaría con taquicardia

- 12 Producto según la reivindicación 4, kit de partes según la reivindicación 5, uso según las reivindicaciones 7 a 9 o método según las reivindicaciones 10 a 11, en los que la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**
- 13 Combinación, producto, kit de partes, envase, uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que el agonista $\beta 2$ se selecciona del grupo que comprende arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nalmeterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimiterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149I, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles**
- 14 Combinación, producto, kit de partes, envase, uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en los que el agonista $\beta 2$ se selecciona del grupo que comprende formoterol, salmeterol y QAB-149I opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles**
- 15 Combinación, producto, kit de partes, envase, uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que el agonista $\beta 2$ es fumarato de formoterol**
- 16 Combinación, kit de partes, envase, uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que el agonista $\beta 2$ es xinafoato de salmeterol**

92

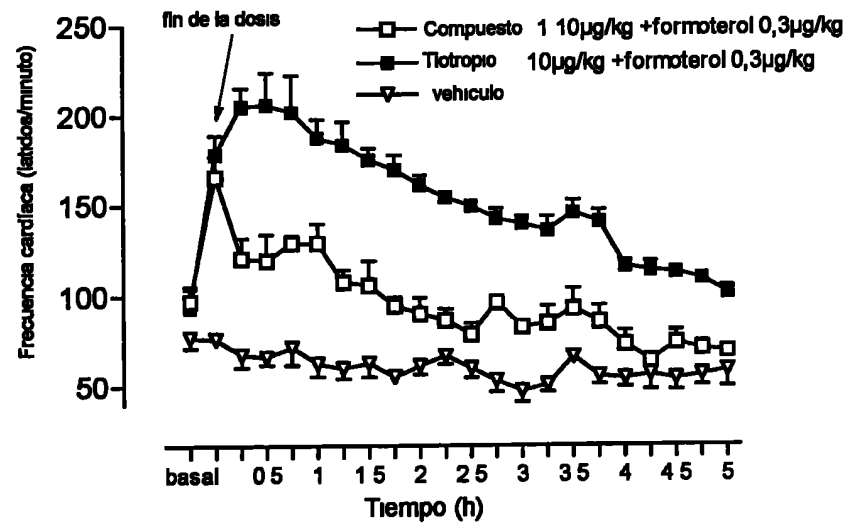
17 Combinación según las reivindicaciones 1 a 3, producto según la reivindicación 4, kit de partes según la reivindicación 5 envase según la reivindicación 6, en los que dicha combinación, producto, kit de partes o envase comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de quinasa del egfr, (e) inhibidores de quinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, por separado o secuencial

18 Combinación, producto, kit de partes o envase según la reivindicación 17, en los que el compuesto activo (c) se selecciona del grupo consistente en (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides

(

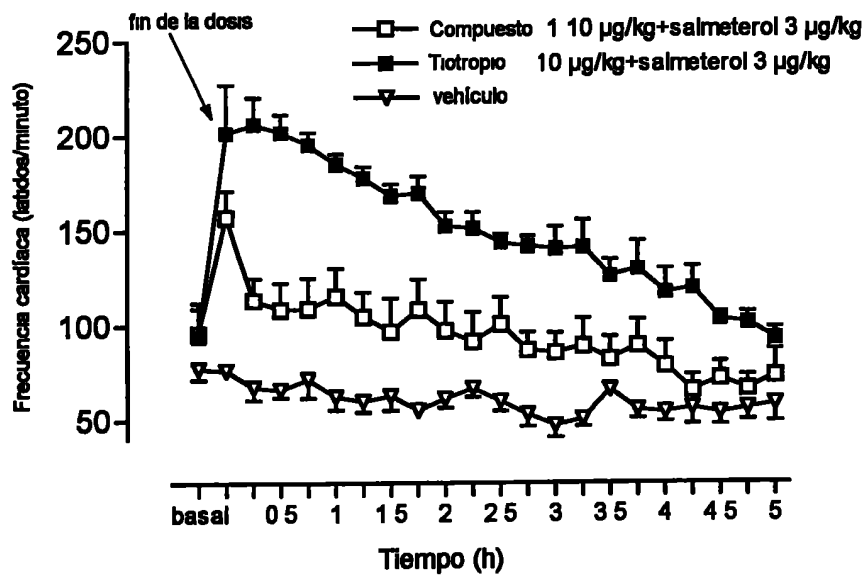
(

Figura 1. Efectos comparativos en el tiempo del Compuesto 1 más formoterol frente a tiotropio más formoterol i.v. sobre la frecuencia cardíaca en perros Beagle conscientes



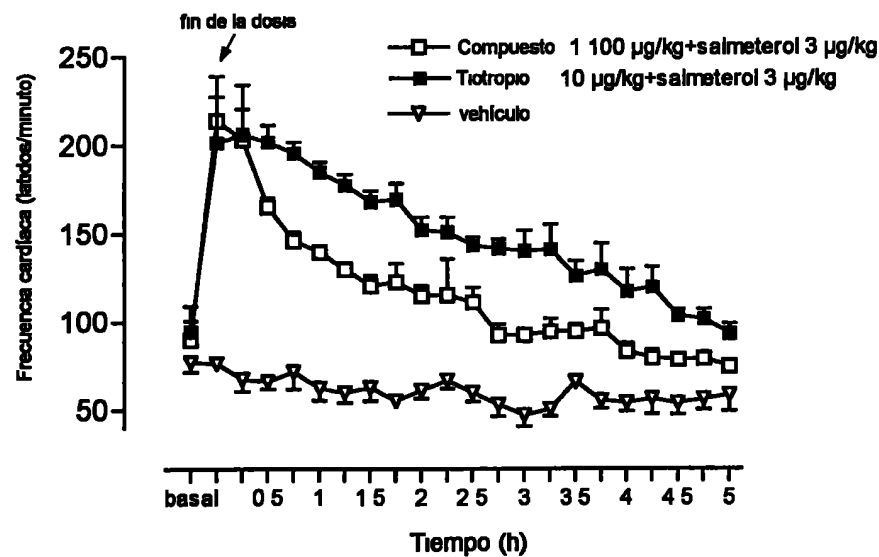
N=3 Análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls.
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos (p<0,001)

Figura 2. Efectos comparativos en el tiempo del Compuesto 1 más salmeterol frente a tiotropio más salmeterol i.v. sobre la frecuencia cardíaca en perros Beagle conscientes



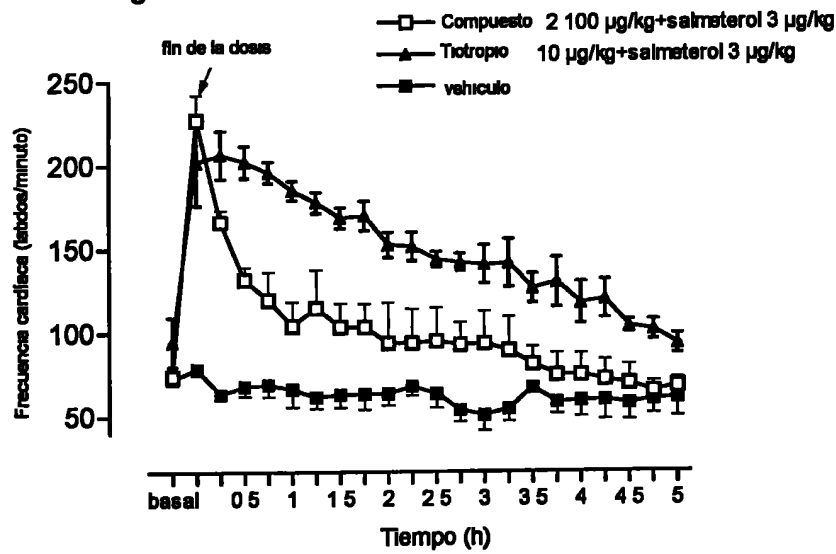
N=3. Análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls. Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos (p<0,001).

Figura 3. Efectos comparativos en el tiempo del Compuesto 1 100 µg/kg más salmeterol 3 µg/kg frente a tiotropio más salmeterol 3 µg/kg i.v. sobre la frecuencia cardíaca en perros Beagle conscientes



N=3. Análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls. Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos ($p<0,001$)

Figura 4. Efectos comparativos en el tiempo del Compuesto 2 100 µg/kg más salmeterol 3 µg/kg frente a tiotropio más salmeterol 3 µg/kg i.v. sobre la frecuencia cardíaca en perros Beagle conscientes



N=3. Análisis estadístico. ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos ($p<0,001$)

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference N 94523 RCS	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable, item 5 below	
International application No PCT/EP2005/005841	International filing date (day/month/year) 31/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/05/2004
Applicant ALMIRALL PRODESFARMA S A		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 05 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4 With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings,

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005841

104/1019

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
7 A61K45/00 A61K31/439 A61K31/167 A61K31/137 A61P11/00 A61P11/06 A61P11/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practical search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 01/04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA , BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES), FERNANDEZ FO) 18 January 2001 (2001-01-18)	1-12
Y	page 1, lines 1-21, claims 1,20,33-35, example 44	1-18
X	WO 03/087094 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA , FERNANDEZ FORNER MARIA DOLORS (ES), PRAT QUI) 23 October 2003 (2003-10-23)	1-12,17, 18
Y	page 1, lines 14-31, claims 1,32,33	1-18
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA , NAGEL JUERGEN (DE), SCHMELZER CHRISTEL () 16 May 2002 (2002-05-16) cited in the application claims	1-18
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C ☒ Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 August 2005		08/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Tx 31 051 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005841

105 105

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 03/000241 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, PAIRET MICHEL (DE), MEADE CHRISTOPHER JO) 3 January 2003 (2003-01-03) cited in the application claims	1-18
X	WO 02/053564 A (ALMIRALL PRODESFARMA AG, BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES), FERNANDEZ FO) 11 July 2002 (2002-07-11)	1-12, 17, 18
Y	page 1, lines 18-34, claims 1, 33-36	1-18
P, X	US 2004/167167 A1 (MAMMEN MATHAI ET AL) 26 August 2004 (2004-08-26) paragraphs '0005' - '0007'	1-18
P, X	& WO 2004/074276 A (THERAVANCE INC, MAMMEN, MATHAI, DUNHAM, SARAH, HUGHES, ADAM, LEE, TAE) 2 September 2004 (2004-09-02)	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005841

106

108

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0104118	A	18-01-2001	ES 2165768 A1	16-03-2002
			AT 235492 T	15-04-2003
			AU 779881 B2	17-02-2005
			AU 6433000 A	30-01-2001
			BG 106301 A	30-08-2002
			BR 0012434 A	02-04-2002
			CA 2381165 A1	18-01-2001
			CN 1373760 A	09-10-2002
			CZ 20020121 A3	13-11-2002
			DE 60001840 D1	30-04-2003
			DE 60001840 T2	11-12-2003
			DK 1200431 T3	21-07-2003
			EE 200200017 A	15-04-2003
			WO 0104118 A2	18-01-2001
			EP 1200431 A2	02-05-2002
			ES 2193098 T3	01-11-2003
			HK 1042487 A1	18-07-2003
			HU 0202100 A2	28-10-2002
			JP 2003504368 T	04-02-2003
			NO 20020180 A	13-03-2002
			PL 357160 A1	12-07-2004
			PT 1200431 T	31-07-2003
			SI 1200431 T1	31-10-2003
			SK 432002 A3	01-04-2003
			TR 200200768 T2	22-07-2002
			US 2003055080 A1	20-03-2003
			US 2004132768 A1	08-07-2004
			ZA 200200232 A	10-04-2003
WO 03087094	A	23-10-2003	ES 2206021 A1	01-05-2004
			AU 2003233967 A1	27-10-2003
			BR 0309167 A	25-01-2005
			CA 2482536 A1	23-10-2003
			WO 03087094 A2	23-10-2003
			EP 1497284 A2	19-01-2005
WO 0238154	A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
			AT 291428 T	15-04-2005
			AU 2791002 A	21-05-2002
			BG 107781 A	30-06-2004
			BR 0115226 A	07-10-2003
			CA 2429012 A1	16-05-2002
			CZ 20031444 A3	13-08-2003
			DE 50105729 D1	28-04-2005
			DK 1335728 T3	18-04-2005
			EE 200300228 A	15-10-2003
			WO 0238154 A1	16-05-2002
			EP 1335728 A1	20-08-2003
			EP 1514546 A1	16-03-2005
			HU 0301447 A2	28-10-2003
			JP 2004513146 T	30-04-2004
			JP 2005068163 A	17-03-2005
			NO 20032111 A	08-07-2003
			PL 365989 A1	24-01-2005
			SK 7412003 A3	07-10-2003
			US 2002193392 A1	19-12-2002
			ZA 200302921 A	19-04-2004

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005841

107107

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03000241	A	03-01-2003	DE 10130371 A1	02-01-2003
			CA 2455167 A1	03-01-2003
			WO 03000241 A2	03-01-2003
			EP 1408967 A2	21-04-2004
			JP 2005502608 T	27-01-2005
			MX PA03011515 A	18-03-2004
			US 2003018019 A1	23-01-2003
WO 02053564	A	11-07-2002	BG 107950 A	31-03-2004
			BR 0116624 A	23-12-2003
			CA 2433128 A1	11-07-2002
			CN 1487938 A	07-04-2004
			CZ 20031812 A3	12-05-2004
			EE 200300312 A	15-10-2003
			WO 02053564 A2	11-07-2002
			EP 1353919 A2	22-10-2003
			HU 0303524 A2	28-01-2004
			JP 2004517123 T	10-06-2004
			NO 20033002 A	30-06-2003
			NZ 526674 A	24-03-2005
			PL 363807 A1	29-11-2004
			SK 7992003 A3	03-08-2004
			US 2004072863 A1	15-04-2004
			ZA 200305008 A	08-11-2004
US 2004167167	A1	26-08-2004	US 2004209915 A1	21-10-2004
			US 2004209860 A1	21-10-2004
			WO 2004074276 A1	02-09-2004
			WO 2004074812 A2	02-09-2004
			WO 2004074246 A2	02-09-2004
WO 2004074276	A	02-09-2004	US 2004209915 A1	21-10-2004
			US 2004209860 A1	21-10-2004
			US 2004167167 A1	26-08-2004
			WO 2004074276 A1	02-09-2004
			WO 2004074812 A2	02-09-2004
			WO 2004074246 A2	02-09-2004

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 06 121210 (22) Fecha de solicitud 30/11/2006 (30) Prioridad (31) P200401312 (32) 31/05/04 (33) ES		(51) Int Cl A61K 45/00 (71) Solicitante(s) ALMIRALL PRODESFARMA S A (72) Inventor(es) JORDI GRAS ESCARDO Y OTROS (74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite unico fase nacional (86) Datos relativos a la presentacion de la solicitud PCT Fecha de presentacion de la solicitud 31/05/2005 No de solicitud PCT/EP2005/005841		(87) Publicacion internacional Fecha 08/12/2005 N° publicacion WO 2005/115467 A1	
(54) Título COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS			

Reivindicacion(es)

- 1 Combinacion que comprende (a) un agonista α_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anion X, que es un anion farmacologicamente aceptable de un acido mono o polivalente
 - 2 Combinacion, segun la reivindicacion 1, en la que el antagonista de los receptores muscarinicos M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano
 - 3 Combinacion, segun las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una unica composicion farmaceutica
 - 4 Producto que comprende (a) un agonista α_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, en forma de una preparacion combinada para uso simultaneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que sufre, o es susceptible de sufrir, una enfermedad respiratoria que responde a

un efecto antagonista de M3

 - 5 Kit de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2 junto con instrucciones para el uso simultaneo, concurrente, por separado o secuencial en combinacion con (a) un agonista α_2 para el tratamiento de un paciente que sufre, o es susceptible de sufrir, una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3

109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT . 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-121210-00000-0000
Fec 2006-11-30 17 40 58 Dep 2020 NUECREACIONES
Tib 11 PATENTE/II
Vr 378 FASENACIONAL
401411 PRESENTACION Form 109

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 06 - 89,323
FECHA NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59936392	21/11/2006	32,115.000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL :	463,000.00

SOM. CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE . 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 11194 841 015 9

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B

Firma Responsable

Fecha Nov. 30/06

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

///

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL PRODESFARMA S A

REFERENCIA	Radicación No	06 121210
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005841
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	1492

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007 a las 14:30 horas.