

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121211- -00011-0000

Fecha: 2011-10-10 17:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 70

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06121211
Asunto : Solicitud de patente para: **COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE PDE4 Y UN ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 EL CUAL ES 3(R)-(2-HIDROXI-2,2-DITIEN-2-ILACETOXI)-1-(3-FENOXIPROPIL)-1-AZONIABICICLO [2.2.2]OCTANO**
Solicitante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K 031/137, A61K 031/167, A61K 031/434, A61K 045/000
Fecha solicitud : 30 de noviembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **8920** notificado por fijación en lista del 03 de junio de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 17 de agosto de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **8920**.

3. Mediante oficio No. **8920** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

Considera el Examinador que la reivindicación 1 no es concisa por cuanto contiene el término "inhibidor de PDE4". Se indica que las únicas composiciones ejemplificadas son las que presentan la combinación del antagonista del receptor muscarínico M3 con los inhibidores PDE4 Roflumilast y Oglemilast.

3.2 Determinación del estado de la técnica

Una búsqueda del estado de la técnica permite al Examinador determinar que no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud que pudiese afectar su patentabilidad.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.

Así, en vista de los comentarios del Examinador y para presentar la materia reivindicada de manera más clara y concisa, se ha limitado el alcance de la reivindicación 1 únicamente a los inhibidores de PDE4 Roflumilast y Oglemilast, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Tal como señala el Examinador, estos inhibidores de PDE4 se encuentran soportados en la descripción.

Adicionalmente, se presenta junto con este memorial un extracto de la base de datos de Thomson Reuters Integrity que confirma que el compuesto con código GRC-3886 tiene el nombre genérico oglemilast y el nombre químico es N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido) dibenzo[b,d] furan-1-carboxamida (oglemilast).

Por lo tanto, la objeción formulada por el Examinador en este sentido se ve superada.

4.2 Presentación de una solicitud divisional

En vista de las modificaciones acá mencionadas y las anteriormente realizadas sobre el pliego reivindicatorio deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego

reivindicatorio, mi representada no ha renunciado a la protección que pueda obtener sobre la misma. Consecuentemente y en virtud del artículo 36 de la Decisión 486 en donde se establece que el solicitante puede, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, sin que ninguna de éstas implique una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial, me permito presentar una solicitud divisional de la presente solicitud.

Por lo anterior, solicitamos atentamente dar trámite a esta solicitud, la cual según el mismo artículo 36 de la Decisión 486 se beneficia de la misma fecha de prioridad: 31 de mayo de 2004.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Extracto de la base de datos de Thomson Reuters Integrity
- Formulario de división de solicitud
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 17 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de siete (7) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de: \$189.000

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-06734-845-008-0
COLO-06734-841-013-4
 COLO-11194-841-017-5
JMS\JMS\ID-202444\WPCL6734
No. M-2011-202444\JMS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 06.121.211

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

JMS

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación			
FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES					
1 SOLICITUD DE: ☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión					
☐ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados					
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 CONVERSIÓN Expediente No: De: A:		5 DIVISIÓN Expediente No: <u>06.121.211</u> No. de Divisionales: <u>1</u>		6 FUSIÓN Expediente No: Expediente No:	
7 Comprobante de pago No.: <u>11-0096329</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0091496</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0091476</u>		Fecha: <u>30 de septiembre de 2011</u> Fecha: <u>16 de septiembre de 2011</u> Fecha: <u>16 de septiembre de 2011</u>			

8	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por 571.000.oo ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por\$189.000.oo. ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la Solicitud Divisional.
9	NOMBRE: <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> FIRMA : <u><i>Luz Clemencia de Paez</i></u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JMS

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 06.121.211. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **8920** notificado por fijación en lista del 03 de JUNIO DE 2011. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 30 de noviembre de 2006 y la prioridad que allí se reivindica del 31 de mayo de 2004.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 06.121.211.

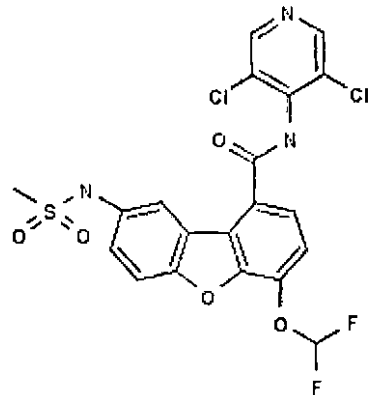
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica apropiada para administración tópica en el pulmón caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 el cual es seleccionado del grupo que comprende 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast) y N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido) dibenzo[b,d] furan-1-carboxamida (oglemilast), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente y en la cual la proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1.
2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast).



Search Results 1

Entry Number	374730 UPDATES	Chemical Structure
CAS Registry No.	778576-62-8 778576-63-9 (monosodium salt) 778576-98-0 (disodium salt)	
Molecular Formula	C20H13Cl2F2N3O5S	
Molecular Weight	516.302	
Highest Phase	Phase II	
Under Active Development		



Oglemilast

Chemical Name/Description		
N-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-(methylsulfonyl)dibenzo[b,d]furan-1-carboxamide		
Code Name	Generic Name	Brand Name
GRC-3886	Oglemilast	
Molecular Mechanism		Cellular Mechanism
Phosphodiesterase IV Inhibitors		
Product Category	Therapeutic Group	Prescription/ Indication Type
	Antiarthritic Drugs Asthma Therapy Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), Treatment of	

Organization

Forest
Glenmark Pharmaceuticals (Originator)
Teijin Pharma

Product Summary

GRC-3886 is a phosphodiesterase IV inhibitor in phase II development by Glenmark Pharmaceuticals in Europe for the oral treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). An IND was filed in the U.S. in 2005 for these indications by Forest, licensee of GRC-3886, and U.S. phase II trials have been scheduled for 2006. Glenmark established a collaborative agreement with Forest in 2004 pursuant to which Forest will develop, register and commercialize GRC-3886 for the treatment of respiratory disorders in North America, while Glenmark will retain commercialization rights for the rest of the world. In April 2005, Teijin Pharma obtained exclusive rights to develop, register and market GRC-3886 for all potential commercialized indications in Japan.

Development Status Summary		
	DETAILS	MILESTONES
Phase	Organization	Condition
Phase II	Forest Glenmark Pharmaceuticals	Asthma
Phase II	Forest Glenmark Pharmaceuticals	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** LABORATORIOS ALMIRANTE S.A.

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona
España**Domicilio:** Barcelona
España**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11**E-mail:** cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 35.456.344T.P. 23.555

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓNExpediente No: 06.121.211No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 11-0096329Comprobante de pago No.: 11-0091496Comprobante de pago No.: 11-0091476**Fecha:** 30 de septiembre de 2011**Fecha:** 16 de septiembre de 2011**Fecha:** 16 de septiembre de 2011

8	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por 571.000.oo ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por\$189.000.oo. ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la Solicitud Divisional.
9	NOMBRE: <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> FIRMA : <u><i>Luz Clemencia de Paez</i></u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JMS

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 06.121.211. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 8920 notificado por fijación en lista del 03 de JUNIO DE 2011. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 30 de noviembre de 2006 y la prioridad que allí se reivindica del 31 de mayo de 2004.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 06.121.211.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

188

574 14
Poder general otorgado en el exterior con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad y diseños industriales, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales y licencias.

6734
6921
REPRESENTACION Y PODER

La que suscribe, LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, designa a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, 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, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Firmado en la ciudad de Barcelona, el 23 de enero de 2007


Pío Orviz Pedro Berga
Apoderados



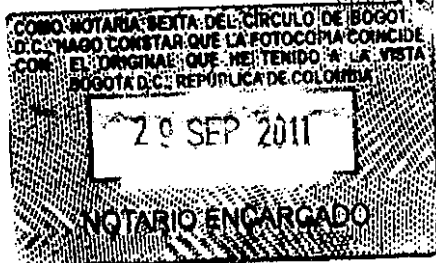
Legalización Consular

LEGITIMACION: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, doy fe:-- Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de "LABORATORIOS ALMIRALL, S.A." (antes "ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.") en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona.----- Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 186 .----- Anotado en mi Libro Indicador del año 2007 (Sección Segunda). Asiento 2.----- En Barcelona, a treinta y uno de enero de dos mil siete.-----



[Handwritten signature]

EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OCEA EN ESTE FOLIO, HA SIDO RECONOCIDO Y VERIFICADO EL DÍA 29/9/2007 EN EL REGISTRO MERCANTIL DE CATALUÑA.



7R8634233

10/2006



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

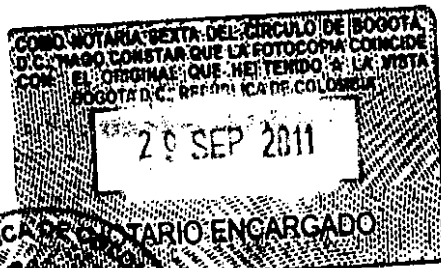
1. País **ESPAÑA**-----
 El presente documento público-----
 2. ha sido firmado por D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
 3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de
 don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de-----
 poder, en representación de Laboratorios Almirall, S.A., con-----
 forme Acta número 186/2007, de fecha 31 de enero de 2007.-----
 4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
 BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA----- 6. el día 07 de febrero de 2007.----
 7. por DON ANTONI BOSCH I CARRERA, Censor Segundo de la Junta-----
 Directiva del Colegio Notarial de Cataluña-----
 8. bajo el número: -7943/2007-----
 9. Sello/timbre : 10. Firma:



Antoni Bosch i Carrera
 Censor Segundo



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

Poder conferido el : 23/01/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

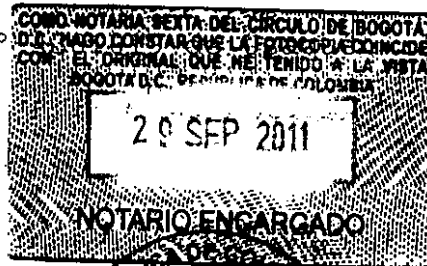
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N°



Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

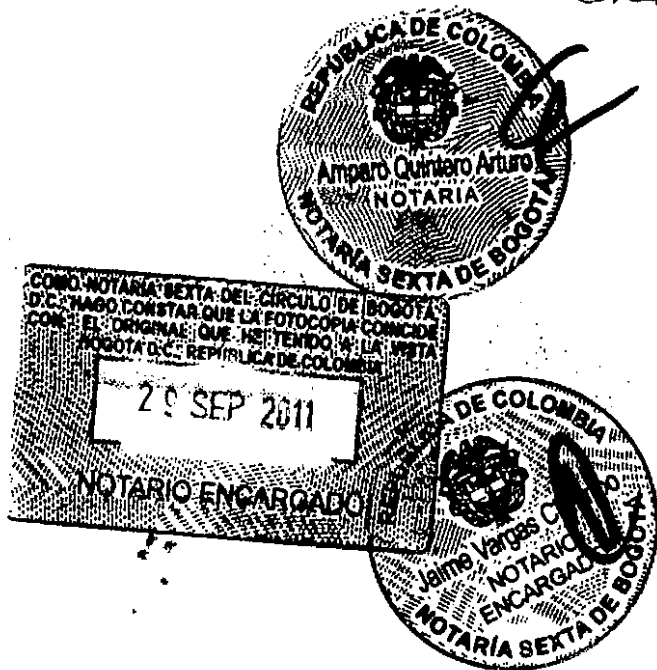
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **03 NOV 2009**
 Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**,
 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compadro(eron) *[Signature]*
[Signature]
[Signature]
 Quien(en) exhibió(eron) la(s) C.C.
4380199731929
345634562355
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fueno
Luz Clemencia Sobres



COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS E
INHIBIDORES DE PDE4

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a las nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con inhibidores de PDE4, y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Los inhibidores de PDE4 y los agentes antimuscarínicos en particular antagonistas de los receptores muscarínicos M3, son dos clases de fármacos útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como, el asma o
15 las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD, por sus siglas en inglés).

 Aunque los inhibidores de PDE4 y los agentes antimuscarínicos pueden ser terapias efectivas, existe una necesidad clínica para las terapias contra el asma y el COPD
20 que tengan acción potente y selectiva y que tengan un perfil de acción ventajoso.

 Se sabe que ambas clases de fármacos pueden ser utilizadas en combinación.

 Las combinaciones de fármacos en las cuales los
25 ingredientes activos operan por medio de diferentes vías fisiológicas, se sabe que son terapéuticamente útiles. Frecuentemente, la ventaja terapéutica surge debido a que la combinación puede lograr un efecto terapéuticamente útil utilizando menores concentraciones de cada componente activo.
30 Esto hace posible que sean reducidos al mínimo los efectos colaterales de la medicación. De este modo, la combinación

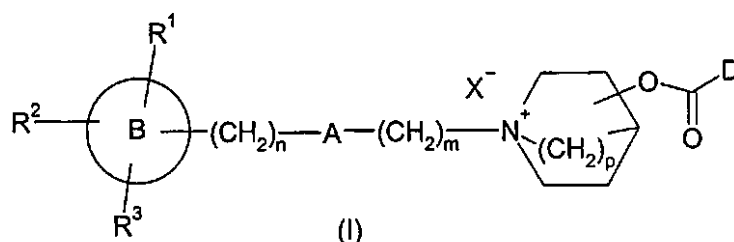
puede ser formulada de modo que cada ingrediente activo esté presente a una concentración que sea subclínica en células diferentes de las células en células objetivo. No obstante, la combinación es terapéuticamente efectiva en células
5 objetivo que responden a ambos ingredientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de
10 enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio, si un antimuscarínico de la fórmula (I) es utilizado con uno o más inhibidores de PDE4. En vista de este efecto, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis más pequeñas que lo
15 que podría ser el caso con compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados tales como pueden ocurrir cuando los inhibidores de PDE4 o antimuscarínicos de la fórmula (I) son administrados solos.

20 La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que comprende: (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I)

25



en donde:

30 B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos o un grupo

naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo,

benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo;

R^1 , R^2 y R^3 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un 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, con un grupo hidroxilo o alcoxi, en donde R^4 y R^5 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o conjuntamente forman un anillo alicíclico; o R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico.

n es un número entero de 0 a 4;

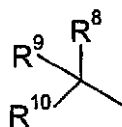
A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, o $-NR^6-$, en donde R^6 y R^7 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado, o R^6 y R^7 conjuntamente forman un anillo alicíclico;

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

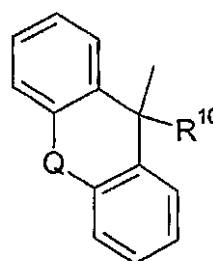
p es un número entero de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;

D representa un grupo de la fórmula i) o ii):

i)

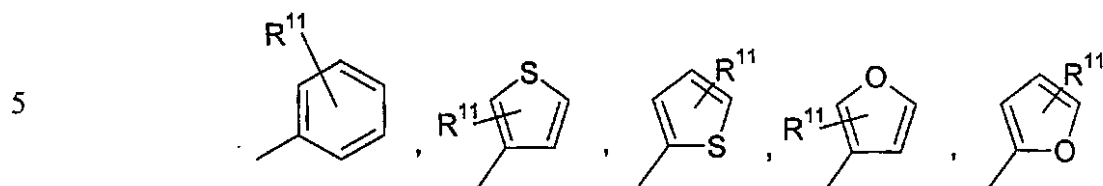


ii)

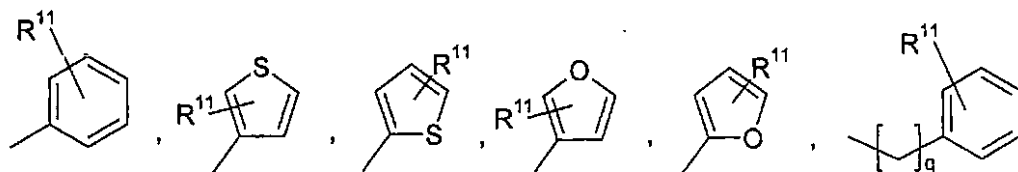


en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo o un grupo $-CH_2OH$;

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:



15 en donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo ciano, $-CO_2R^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$ y en donde R^{12} y R^{13} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y los grupos alquilo inferior lineales o ramificados

20 y Q representa un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $S-$, $-S-CH_2-$ 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 mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descritos anteriormente, que pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros simples y mezclas de los isómeros caen dentro del alcance de

la presente invención.

Como se utiliza en la presente, un grupo alquilo es típicamente un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilo inferior contiene preferentemente 1 a 8, preferentemente 1 a 5 6 y más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que tal grupo alquilo esté representado por un grupo metilo, etilo, propilo, incluyendo i-propilo o butilo incluyendo un n-butilo, sec-butilo y ter-butilo. Un grupo alquilo que contiene 1 a 7 átomos de 10 carbono como se mencionó en la presente, puede ser un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se mencionó anteriormente o un grupo pentilo, hexilo o heptilo lineal o ramificado.

Los grupos alquenoilo que tienen 2 a 7 átomos de 15 carbono mencionados en la presente, 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 sobre el enlace terminal.

20 Los grupos alquinoilo que tienen 2 a 7 átomos de carbono mencionados en la presente, 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 25 alquinoilo, tal como sobre el enlace terminal.

Los grupos alcoxi mencionados en la presente son típicamente grupos alcoxi inferior, es decir grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, la cadena de hidrocarburo es ramificada 30 o lineal. Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

Los grupos o anillos alicíclicos como se mencionan en la presente, a no ser que se especifique de otro modo, contienen típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono. Los anillos alicíclicos de 3 a 6 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El anillo aromático como se mencionó en la presente contiene típicamente de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aromáticos incluyen ciclopentadienilo, fenilo y naftalenilo.

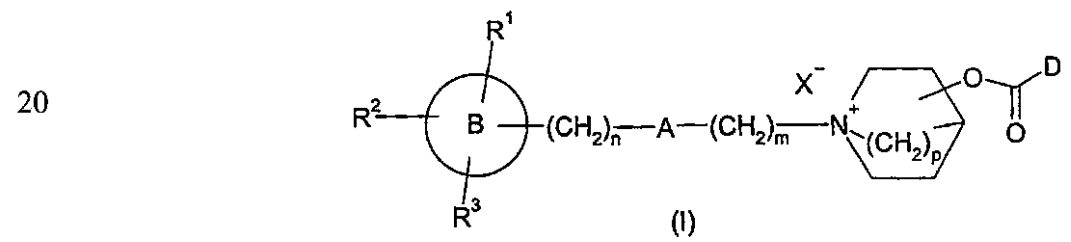
Un grupo heterocíclico o heteroaromático mencionado en la presente es típicamente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6, ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos está presente, preferentemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un anillo simple o dos o más anillos fusionados, donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pimiridinilo, piridazinilo, indozilinio, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y tienilo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo,

quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.

Como se utiliza en la presente, un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo.

Los ejemplos de aniones farmacéuticamente aceptables de los ácidos mono o polivalentes son los aniones derivados de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como el ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. Además, pueden ser utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

Preferentemente, los antagonistas de M3 de acuerdo a la presente invención son aquellos que tienen la fórmula (I)

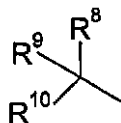


en donde:

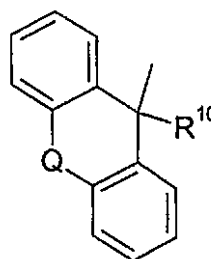
- B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromático de 4 a 8 átomos de carbono que tiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo o bifenilo;
 - R¹, R² y R³ cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, o un grupo fenilo, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵-, NHCOR⁴,
- 30

- CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ o -CF₃, o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o alcoxi, en donde R⁴ y R⁵ cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o conjuntamente forman un anillo alicíclico; o R¹ y R² conjuntamente forman un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico.
- n es un número entero de 0 a 4;
 - 10 • A representa un grupo -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, o -NR⁶-, en donde R⁶ y R⁷ cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado, o R⁶ y R⁷ conjuntamente forman un anillo alicíclico;
 - 15 • m es un número entero de 0 a 8 con la condición de que cuando m = 0, A no sea -CH₂-;
 - p es un número entero de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;
 - 20 • D representa un grupo de la fórmula i) o ii):

i)



ii)

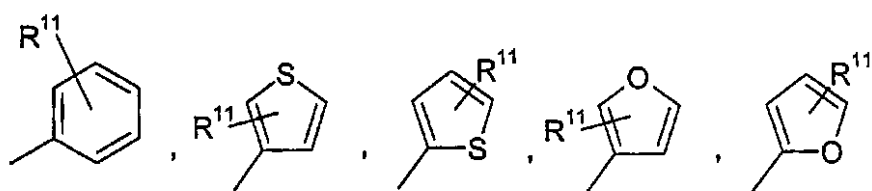


25

en donde R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo; y

R⁸ y R⁹ cada uno representan independientemente

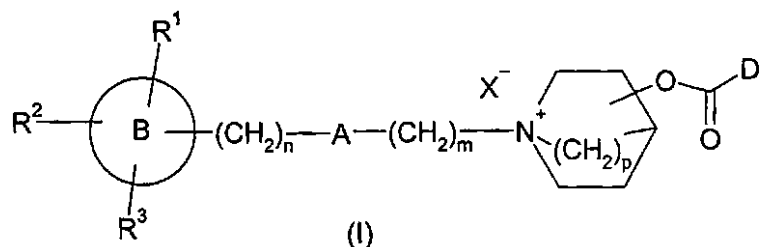
30



5 en donde R^{11} representan un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, y Q representa un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$; y

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

Una modalidad preferida de la presente invención es una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b)
15 un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I)



20

en donde:

B representa un grupo fenilo;

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

m es un número entero de 1 a 3;

25 n es cero;

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

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

-OC(O)D se selecciona de 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi, 9H-xanten-9-carboniloxi y (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi; 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 mezclas de los mismos.

Los antagonistas de M3 de la presente invención, representados por la fórmula (I) descrita anteriormente, que pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros simples y mezclas de los isómeros caen dentro del alcance de la presente invención.

Aquellos antagonistas de M3 en los cuales el grupo éster, -OC(O)D, están enlazado al anillo que comprende el átomo de nitrógeno cuaternario en la posición 3, son especialmente preferidos.

Los antagonistas de M3 descritos pueden ser opcionalmente utilizados en la forma de sus enantiómeros puros, mezclas de los mismos o sus racematos. Típicamente, el átomo de carbono que posee el grupo -OC(OD) tiene la configuración (R).

Se prefiere especialmente que uno del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, es utilizado como un antagonista de M3 de la invención.

La presente invención proporciona en consecuencia

una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente. Típicamente, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

Típicamente, la combinación contiene el o los ingredientes activos (a) y (b) que forman parte de una composición farmacéutica simple.

Para evitar dudas, las fórmulas descritas anteriormente y el término 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano se entiende que abarca las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo, en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo, en la forma de hidratos y todas estas formas están también dentro del alcance de la presente invención. Además, las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden existir en forma amorfa o en la forma de diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

También se proporciona un producto que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene

un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal. Típicamente el producto es para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

10 La presente invención proporciona además el uso de (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
15 azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el 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
20 medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

También se proporciona el uso de (b) un antagonista
25 de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión
30 farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el 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, separado o secuencial en combinación con (a) un
inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad
5 respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente
humano o animal.

También se proporciona el uso de (a) un inhibidor
de PDE4 para la preparación de un medicamento para el uso en
el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al
10 antagonismo de M3 en un paciente humano o animal, mediante
co-administración simultánea, concurrente, separada o
secuencial con (b) un antagonista de los receptores
muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un
antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-
15 (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene
un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un
ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-
(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
20 azoniabicciclo[2.2.2]octano).

La invención también proporciona el uso de (b) un
antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula
(I), y en particular un antagonista de los receptores
muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
25 ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión
farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
(en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano)
30 para la preparación de un medicamento para el uso en el
tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al

antagonismo de M3 en un paciente humano o animal, mediante co-administración simultánea, concurrente, separada, o secuencial con (a) un inhibidor de PDE4.

La presente invención proporciona además un método
5 para tratar a un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3, cuyo método comprende administrar simultánea, concurrente, separada o secuencialmente a dicho paciente una cantidad efectiva de (b) un antagonista de los
10 receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un
15 ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), y (a) un inhibidor de PDE4.

Típicamente, la enfermedad respiratoria es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar
20 obstructiva crónica (COPD), hiperreactividad bronquial o rinitis, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Preferentemente, el paciente es un humano.

También se proporciona una composición farmacéutica
25 que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de
30 una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente

(en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) en asociación con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también proporciona un equipo de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
10 azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
15 azoniabicciclo[2.2.2]octano) junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

20 Se proporciona además un paquete que proporciona (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
25 en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y
30 (a) un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

Se proporciona además una combinación, un producto, equipo de partes o paquete como se describe anteriormente, en donde tal combinación, producto, equipo de partes o paquete comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de:

5 (a) el agonista de $\beta 2$, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de la cinasa p38, y (f) agonistas del receptor de NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial. Típicamente el compuesto activo adicional (c) se selecciona

10 del grupo que consiste de (a) agonista $\beta 2$ y (b) corticosteroides.

En una modalidad de la presente invención es que la combinación, el producto, el equipo de partes o el paquete comprenden (b) un antagonista de los receptores muscarínicos

15 M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un

20 ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 como los compuestos activos únicos.

Una modalidad de la presente invención es también

25 el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene

30 un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un

ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 sin ningún otro compuesto activo, para la preparación de un
5 medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado, o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que van a ser
10 utilizados en las combinaciones de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofomilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+) -4-[2-(3-
15 ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, Celgene), MN-001 (ejemplo, Kyorin), KW-
20 4490 (ejemplo, Kyowa Hakko), dimaleato de benafentrina, zardaverina, tolafentrina, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, 4-(3-clorofenil)-1,7-dietilpirido[2,3-
25 d]pirimidin-2(1H)-ona, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrólo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarboxamido]piridin-1-óxido, NIK-616 (ejemplo, Nikken Chemicals), CDC-998 (ejemplo, Celgene),

Project PDE4 (ejemplo, Celltech), EHT-0202 (ejemplo, ExonHit Therapeutics), 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona, ND-1251 (ejemplo, Neuro3d), GRC-3886 (ejemplo, Glenmark Pharmaceuticals), Atizoram, 5 Pumafentrina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, clorhidrato de 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]piridin-2-il]-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-ona, 1-etil-8-metoxi-3-metil-5-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-4(5H)-ona, 4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-3-carboxamida, hidroxipumafentrina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 10 2004/058729 y WO 2005/.

Los inhibidores de PDE4 preferidos bajo la presente invención son: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, 20 piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, 25 Celgene), MN-001 (ejemplo, Kyorin), y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/.

Los inhibidores de PDE4 todavía más preferidos bajo la presente invención son: teofilina, clorhidrato de

drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, enprofilina, arifilina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes
5 de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/. Los inhibidores de PDE4 más preferidos son cilomilast, roflumilast, denbufilina, tetomilast y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/, en especial
10 cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast, más preferentemente roflumilast y cilomilast.

Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de las combinaciones de los compuestos de la presente invención son preparadas en su mayor parte por medios convencionales.
15 Donde el compuesto componente contiene un grupo ácido carboxílico, una sal adecuada del mismo puede ser formada al hacer reaccionar el compuesto con una base apropiada, para proporcionar la sal por adición de base correspondiente. Los ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal alcalino que
20 incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio, y las diversas bases orgánicas tales como piperidina,
25 dietanolamina, y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos componentes de la presente invención.

Para ciertos compuestos componentes, las sales por adición de ácido pueden ser formadas mediante el tratamiento
30 de los compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos

farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidroháluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato, y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

En consecuencia, las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos componentes de la presente invención incluyen, pero no están limitados a: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (del ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, y ftalato.

Los ejemplos particularmente preferidos de las sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables de los inhibidores de PDE4 son las sales farmacéuticamente aceptables que son seleccionadas de entre las sales de ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftalen-carboxílico o
5 ácido maleico. Si se desea, pueden ser también utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados para preparar las sales de los inhibidores de PDE4.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención, los inhibidores de PDE4 pueden estar presentes en
10 las formas de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de los enantiómeros a partir de los racematos puede ser llevada a cabo utilizando métodos conocidos en la materia (por ejemplo, mediante cromatografía sobre fases quirales, etc.).

15 Una modalidad preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la 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-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano con un inhibidor de PDE4
25 seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast. Aún más preferida es la combinación del 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un
30 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, con cilomilast y la combinación
del 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una
5 sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente
aceptable de un ácido o polivalente (en particular, bromuro
de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) con roflumilast.

Una modalidad particularmente preferida de la
10 presente invención es una combinación de un antagonista de
los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y en
particular un antagonista de los receptores muscarínicos que
es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-
fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de
15 una sal que tiene un anión X, que es un anión
farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente
(en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast,
20 roflumilast, denbufilina, y tetomilast.

Otra modalidad de la presente invención es una
combinación de un antagonista de M3 seleccionado del grupo
que consiste de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-
ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
25 bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano, y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-
cilopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano con un inhibidor de PDE4
seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina y
30 tetomilast.

De acuerdo a una modalidad de la invención, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de la fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y el inhibidor de PDE4 es roflumilast.

De acuerdo a una modalidad de la invención, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de la fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y el inhibidor de PDE4 es cilomilast.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que son conocidas como útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como los agonistas β_2 , corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr-cinasa, inhibidores de la cinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1.

Los β_2 agonistas preferidos que van a ser utilizados en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol,

meluadrina, metaprotenerol, nolorirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, 5 GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxfenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxfenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-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-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol opcionalmente en la forma de su racemato, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

30 Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides

adecuados que pueden ser combinados con los antagonista de M3
 y los inhibidores de PDE4 son prednisolona,
 metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort,
 acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de
 5 beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetona,
 fluocinolona acetona, fluocinonida, pivalato de
 clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de
 dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona,
 prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona,
 10 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,
 15 prednisona, fosfato de dexametasona sódica, triamcinolona,
 17-valetato de betametasona, betametasona, dipropionato de
 betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de
 hidrocortisona sódica, fosfato de prednisolona sódica y
 probutato de hidrocortisona.

20 Los ejemplos antagonistas de LTD4 que pueden ser
 combinados con los antagonistas de M3 y los inhibidores de
 PDE4, son tomelukast, ibudilast, pobilukast, hidrato de
 pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast,
 cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-
 25 [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-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de sodio del ácido
 30 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-
 dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; 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-propilfeniltio)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-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reclamados en la solicitud de patente del PCT/EP03/12581.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la egfr-cinasa que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los inhibidores de PDE4 son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Los ejemplos de inhibidores de la cinasa p38 adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 e inhibidores de PDE4 son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(ter-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.

Los ejemplos de antagonistas adecuados del receptor de NK1 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 e inhibidores de PDE4 son besilato de nolpitantium, dapitant,

lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, lactona C-1.7-O-3.1 de la N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina, N-bencil-N-metilamida de la 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, la sal de 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-triazol-1-fosfínico; la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [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-triazol-1-il]fosfónico, clorhidrato del 2(S)-óxido de la 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en el documento Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

Las combinaciones de la invención pueden ser utilizadas en el tratamiento de cualquier trastorno que puede ser susceptible al mejoramiento o antagonismo simultáneo, concomitante o secuencial de los receptores muscarínicos M3 la inhibición de la fosfodiesterasa 4. De este modo, la presente solicitud abarca los métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de las combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Los ejemplos preferidos de tales trastornos son

44

aquellas enfermedades respiratorias, en donde se espera que el uso de los agentes broncodilatadores tenga un efecto benéfico, por ejemplo, el asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

5 Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, los inhibidores de PDE4 y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones
10 destinadas para la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial mediante la misma o una diferente ruta.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un equipo de partes que comprende un antagonista
15 de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

20 En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un equipo de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos de M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene
25 un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en
30 combinación con un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de

M3.

En otra modalidad más, la presente invención proporciona un paquete que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

En otra modalidad, la presente invención consiste de un paquete que comprende un antagonista del receptores muscarínicos M3 de la 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 la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos activos en combinación son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de distribución común, en donde éstos pueden ser formulados en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

En la modalidad más preferida, el antagonista de M3 de la invención y el inhibidor de PDE4 están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de distribución común.

En un aspecto, la invención proporciona una

combinación como se define en la presente, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.

En otro aspecto más, la invención proporciona un
5 proceso para la producción de una composición farmacéutica como se define en la presente, caracterizada porque un antagonista de los receptores muscarínicos M3, un inhibidor de PDE4 y otros aditivos y/o portadores opcionales son mezclados y procesados mediante métodos conocidos per se.

10 Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, el inhibidor de PDE4 y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que va a ser
15 tratado, por ejemplo, oralmente (como jarabes, tabletas, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de solución rápida, pastillas, etc.); tópicamente (como cremas, ungüentos, lociones, rocíos nasales o aerosoles, etc.); mediante inyección (subcutánea,
20 intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o mediante inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria y
25 pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner el o los ingredientes activos en asociación con el portador. En general, las formulaciones son preparadas al poner uniforme e íntimamente en asociación
30 el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es

necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, sacos o 5 tabletas, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede 10 también ser presentado como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá en general de una suspensión o solución del compuesto o sal en un portador líquido, por ejemplo, etanol, aceites naturales, sintéticos o semi-sintéticos tales como aceite de cacahuete y aceite de 15 oliva, glicerina y agua con agente saborizante, edulcorante y/o colorante.

Donde la composición está en la forma de una tableta, puede ser utilizado cualquier portador farmacéutico rutinariamente utilizado para la preparación de formulaciones 20 sólidas. Los ejemplos de tales portadores incluyen celulosas, estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, acacia, almidones, lactosa y sucrosa.

Una tableta puede ser elaborada mediante la 25 conversión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, 30 lubricantes, diluyentes inertes, lubricantes, agentes surfactantes o agentes dispersantes. Las tabletas moldeadas

pueden ser elaboradas mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla de la mezcla en polvo que comprende los compuestos activos, humedecida con un diluyente líquido inerte y opcionalmente secada y tamizada. Las tabletas
5 pueden ser opcionalmente recubiertas o estriadas y pueden ser formuladas para proporcionar la liberación modificada (por ejemplo, lenta o controlada) del ingrediente activo en éstas.

Donde la composición está en la forma de una cápsula, es adecuado cualquier encapsulamiento rutinario, por
10 ejemplo, utilizando los portadores anteriormente mencionados en una cápsula de gelatina dura. Donde la composición está en la forma de una cápsula de gelatina suave, puede ser considerado cualquier portador farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar dispersiones o suspensiones, por
15 ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y son incorporados en una cápsula de gelatina suave.

Las composiciones de polvo seco para la distribución tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, ser presentadas en diferentes sistemas de envasado
20 primario, tales como cápsulas y cartuchos por ejemplo de gelatina o blísteres por ejemplo de papel aluminio laminado, para el uso en un inhalador o insuflador.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para la distribución de dosis unitaria o de dosis múltiples.
25 En el caso de la distribución de dosis múltiples, la formulación puede ser predosificada o dosificada en el uso. Los inhaladores de polvo seco son de este modo clasificados en dos grupos: (a) dosis simple, (b) dosis de unidades múltiples y (c) dispositivos de dosis múltiples.

30 Las formulaciones contienen en general una mezcla de polvo de una mezcla para la inhalación de los compuestos

de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia portadora) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de la lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener en general entre 2 μg y 400 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente el o los ingredientes activos pueden ser presentados sin excipientes.

Para inhaladores de dosis simple de este primer tipo, las dosis simples han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, los cuales son principalmente cápsulas de gelatina dura. Tiene que ser tomada una cápsula de una caja o recipiente separado e insertada en un área de receptáculo del inhalador. En seguida, la cápsula tiene que ser abierta o perforada con espigas o cuchillas cortadoras con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para el atrapamiento del polvo, o para descargar el polvo desde 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 ser retirada del inhalador nuevamente. Principalmente, el desensamblaje del inhalador es necesario para insertar y retirar la cápsula, lo cual es una operación que puede ser difícil y problemática para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados al uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) la pobre protección contra la captación de humedad desde el aire ambiental, (b) los problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo cual provoca fragmentación o indentación, y (c) la posible inhalación de fragmentos de cápsula. Además, para un número de inhaladores

de cápsulas, ha sido reportada la expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito a partir del cual pueden ser transferidas las cápsulas individuales hacia una cámara de recepción, en la cual tiene lugar la perforación del vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen depósitos de revoltura con cámaras de cápsula que pueden ser puestas en línea 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 dosis unitarias múltiples, junto con inhaladores tipo blister, los cuales tienen un número limitado de dosis unitarias en suministro sobre un disco o sobre una tira.

Los inhaladores tipo blister proporcionan mejor protección contra la humedad del medicamento, que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo es obtenido mediante la perforación de la cubierta así como del papel aluminio del blister o mediante desprendimiento de la hoja de cubierta. Cuando una tira de blister es utilizada en vez de un disco, el número de dosis puede ser incrementado, pero es inconveniente que el paciente reemplace una tira vacía. Por lo tanto, tales dispositivos son a menudo desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las bolsas de blister.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades pre-medidas de la formulación en polvo. Estos consisten de un recipiente relativamente grande y un principio de medición de dosis que tiene que ser operado por el paciente. El recipiente lleva dosis múltiples que son aisladas individualmente a partir del polvo a granel,

mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, incluyendo las membranas giratorias (por ejemplo, patente Europea No. EP0069615) o discos (por ejemplo, patente Británica No. 2041763; patente Europea No. 0424790; patente Alemana No. 4239402 y patente Europea No. 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, patente Europea No. 0166294; patente Británica No. 2165159 y documento WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo, WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que ser llenadas con el polvo desde el recipiente. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen deslizaderas de medición (por ejemplo, patente de los Estados Unidos No. 5201308 y documento WO 97/00703) o émbolos de medición con un hueco local o circunferencial para desplazar un cierto volumen del polvo desde el recipiente hacia una cámara de distribución o un conducto de aire, por ejemplo, la patente Europea No. 0505321, documentos WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medición reproducible de la dosis es uno de los intereses mayores para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples.

La formulación en polvo tiene que mostrar propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medición de dosis es principalmente bajo la influencia de la fuerza de gravedad.

Para los inhaladores de dosis simple recargada, y de dosis unitarias múltiples, la precisión y reproducibilidad de la medición de dosis puede ser garantizada por el fabricante. Los inhaladores de dosis múltiple por una parte pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de manejo para aprestar una dosis es en general más bajo.

Debido a que la corriente de aire inspiratoria en los dispositivos de dosis múltiples es a menudo directa a través de la cavidad de medición de la dosis, y debido a que los sistemas de medición de dosis masivos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples no pueden ser agitados por esta corriente de aire inspiratoria, la masa de polvo simplemente arrastrada desde la cavidad y es obtenida poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios de desintegración separados. No obstante, en la práctica, éstos no son siempre parte del diseño del inhalador. Debido al número alto de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, la adhesión del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración, deben ser reducidos al mínimo y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes, sin afectar las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen recipientes de fármacos desechables que pueden ser reemplazados después de que ha sido tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, WO 97/000703). Para tales inhaladores de dosis múltiples semi-permanentes con recipientes de fármacos desechables, los requerimientos para prevenir la acumulación del fármaco son aún más estrictos.

Aparte de las aplicaciones a través de los inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden ser administradas en aerosoles que operan gases propelentes o por medio de los denominados atomizadores, por medio de los cuales pueden ser rociadas las soluciones de sustancias farmacológicamente activas, bajo alta presión, de modo que resulta una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que el uso de los gases

propelentes puede ser completamente omitido.

Tales atomizadores son descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente del PCT. No. WO 91/14468 y la Solicitud de Patente Internacional No. WO 97/12687, 5 haciéndose aquí referencia a los contenidos de las mismas.

Las composiciones de rocío o aspersión para la distribución tópica al pulmón por inhalación pueden ser por ejemplo formuladas como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados 10 tales como un inhalador de dosis medida con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución o tienen en general el o los ingredientes activos y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo o 15 clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los 20 mismos. Puede ser también utilizado como propelente dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición en aerosol puede estar libre de excipientes diferentes del propelente y puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como 25 surfactantes, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y co-solventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas en general serán conservadas en una lata de aluminio o recipiente (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo, una válvula de dosificación) y 30 ajustada en un accionador provisto con una pieza bucal.

Los medicamentos para la administración por

inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación hacia el sistema bronquial es usualmente de 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño por arriba de 20 μm son en general demasiado grandes cuando son inhaladas para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para alcanzar estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo como son producidas pueden ser reducidas en tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización o técnicas de fluido supercrítico. La fracción deseada puede ser separada mediante clasificación por aire tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

El logro de una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados, es difícil debido a su pobre capacidad de flujo y a su extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficiencia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando son descargadas en el tracto respiratorio. De este modo, es en general empleado un excipiente tal como lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será usualmente mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, éste típicamente estará presente como lactosa molida, preferentemente alfa-lactosa cristalina monohidratada.

Las composiciones de aerosol presurizadas serán llenadas en general en latas equipadas con una válvula, especialmente una válvula de dosificación. Las latas pueden ser recubiertas opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarburo, como se describe en

55
WO96/32150. Las latas estarán equipadas en un accionador adaptado para la distribución bucal.

Las composiciones típicas para la administración nasal incluyen aquellas anteriormente mencionadas para la inhalación, incluyen además composiciones presurizadas en la forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales como amortiguadores, antimicrobianos, agentes mucoadhesivos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, los cuales pueden ser administrados por bomba nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en la forma de un emplastro médico, parche o membrana.

Las proporciones en las cuales (a) el inhibidor de PDE4 y (b) el antagonista de los receptores muscarínicos M3 pueden ser utilizados de acuerdo a la invención, son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en la forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las proporciones en peso que pueden ser utilizadas dentro del alcance de la presente invención varían con base en diferentes pesos moleculares de las diversas formas salinas. Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden contener (a) y (b) generalmente en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de 1:5 a 500:1, preferentemente de 1:10 a 400:1.

Las proporciones en peso especificadas en seguida están basadas en el compuesto (b) expresado como bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano y los inhibidores de PDE4 roflumilast y cilomilast, que son particularmente preferidos de acuerdo a la invención.

Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden contener (a) y (b) en el caso del roflumilast, por ejemplo, en una proporción en peso de (b):(a) en el intervalo de 1:10 a 300:1, preferentemente de 1:5 a 200:1, preferentemente 1:3 a 150:1, más preferentemente de 1:2 a 100:1.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son normalmente administradas de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el roflumilast están presentes conjuntamente en dosis de 0.5 a 5000 µg, preferentemente de 1 a 2000 µg, más preferentemente de 5 a 1000 µg, mejor aún de 10 a 800 µg por dosis simple.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como (b) y el roflumilast es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 µg del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 5 a 500 µg del roflumilast.

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas de acuerdo a la invención pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano y (a) en el caso del cilomilast, en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:30 a 400:1, preferentemente de 1:25 a 200:1, preferentemente de 1:20 a 100:1, más preferentemente 1:15 a 50:1.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son usualmente administradas de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el cilomilast están presentes conjuntamente en dosis de 1 a 10000 µg, preferentemente de 5 a 500 µg, más preferentemente de 10 a 2000 µg, aún más preferentemente de 20 a 800 µg por dosis simple.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano es utilizado como (b) y el cilomilast es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención puede contener por ejemplo de 5 a 5000 µg del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 15 a 300 µg de cilomilast.

Los ejemplos anteriormente mencionados de las posibles dosis aplicables para las combinaciones de acuerdo a la invención, deben ser entendidos como referentes a dosis por aplicación simple. No obstante, estos ejemplos no deben ser entendidos como excluyentes de la posibilidad de administrar las combinaciones de acuerdo a la invención varias veces. Dependiendo de la necesidad médica, los

pacientes pueden recibir también aplicaciones inhalativas múltiples. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones de acuerdo a la invención por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos o tres bocanadas con un inhalador de polvo o un MID, etc) en la mañana de cada día de tratamiento. Ya que los ejemplos de dosis anteriormente mencionados son únicamente para ser entendidos como ejemplos de dosis por aplicación simple (por ejemplo, por bocanada), la aplicación múltiple de las combinaciones de acuerdo a la invención conduce a dosis múltiples de los ejemplos anteriormente mencionados. La aplicación de las composiciones de acuerdo a la invención puede ser por ejemplo una vez al día o dependiendo de la duración de acción del agente anticolinérgico, dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días.

Preferentemente, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, la tableta, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una dosis simple.

Cada unidad de dosis contiene adecuadamente de 20 μg a 1000 μg y preferentemente de 50 μg a 300 μg de un antagonista de M3 de acuerdo a la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 μg a 300 μg y preferentemente de 5 μg a 100 μg de un inhibidor de PDE4 de acuerdo a la invención.

La cantidad de cada ingrediente activo que es requerido para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el ingrediente activo particular, la ruta de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno particular o enfermedad que se trate.

Los ingredientes activos pueden ser administrados

de 1 a 6 veces al día, suficientes para mostrar la actividad deseada. Preferentemente, los ingredientes activos son administrados una o dos veces al día.

Se contempla que todos los agentes activos podrían
5 ser administrados al mismo tiempo, o muy cerca en el tiempo. Alternativamente, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados en la mañana y el o los otros posteriormente en el día. O en otro escenario, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados dos veces al día y el otro una vez al
10 día, ya sea al mismo tiempo conforme ocurra una de las dosificaciones dos veces al día, o separadamente. Preferentemente, al menos dos y más preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser tomados conjuntamente al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos y
15 preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser administrados como una mezcla.

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo a la invención son preferentemente administradas en la forma de composiciones para inhalación distribuidas con ayuda de
20 inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, no obstante, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de las composiciones inhaladas ejemplifica la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de las enfermedades obstructivas
25 de los pulmones, o para el tratamiento del asma.

Las siguientes formas de preparación son citadas como ejemplos de formulación:

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R) - (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi) -1-(3-fenoxipropil) -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Roflumilast	5
Lactosa	2.500

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R) - (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi) -1-(3-fenoxipropil) -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Cilomilast	100
Lactosa	2.500

Ejemplo 3

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R) -1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi) -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Roflumilast	5
Lactosa	2.500

Ejemplo 4

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R) -1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi) -1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Cilomilast	100
Lactosa	2.500

Ejemplo 5

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano	100
Roflumilast	5
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-azoniabicciclo[2.2.2]octano	100
Cilomilast	100
Lactosa	2.500

Actividad farmacológica

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio si un antimuscarínico de la fórmula (I) es utilizado con uno o más inhibidores de PDE4. En vista de este efecto, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis pequeñas que las que podrían ser el caso con los compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados, tal como puede ocurrir cuando se administran los inhibidores de PDE4, por ejemplo.

En consecuencia, las combinaciones de la invención

poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, las cuales las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.
2. Una combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
3. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.
4. Un producto, caracterizado porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, como una preparación combinada para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3.
5. Un equipo de partes, caracterizado porque comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un

inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3.

6. Un paquete, caracterizado porque comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad en la reivindicación 1 ó 2, y (a) un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3.

7. El uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos de M3 de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

8. El uso de (a) un inhibidor de PDE4 para la preparación de un medicamento, para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

9. El uso de (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento, para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

10. Un método de tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad o condición respiratoria que responde al antagonismo M3,

caracterizado el método porque comprende administrar simultánea, concurrente, separado o secuencialmente al paciente, una cantidad efectiva de (b), un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con la reivindicación 1 a 2, y (a) un inhibidor de PDE4.

11. El producto de conformidad con la reivindicación 4, el equipo de partes de conformidad con la reivindicación 5, el uso de conformidad con las reivindicaciones 7 a 9 o el método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

12. La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)2-feniletil]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (por ejemplo, Celgene), CC-1088 (por ejemplo, Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (por ejemplo, Ono), CC-10004 (por ejemplo, Celgene) y MN-001 (por ejemplo, Kyorin), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Una combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende cilomilast, roflumilast, denbufilina y tetomilast, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

14. La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es roflumilast.

15. La combinación, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es cilomilast.

16. La combinación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13, el producto de conformidad con la reivindicación 4, el equipo de partes de conformidad con la reivindicación 5, o el paquete de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque tal combinación, producto, equipo de partes o paquete comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) agonistas de $\beta 2$, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de la egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial.

17. La combinación, producto, equipo de partes o paquete de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el compuesto activo (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) agonistas de $\beta 2$ y (b) corticosteroides.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

68

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0096329
		Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2011 - 16:43:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS		NI 860.041.367			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431630006	30/09/2011	50.491.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-121211- -00011-0000
Fecha: 2011-10-10 17:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 70

06734-841-013-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091496

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

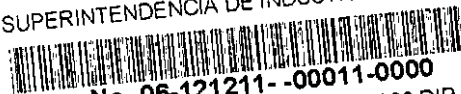
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			<u>\$162.000.00</u>

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121211- -00011-0000

Fecha: 2011-10-10 17:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 70

COLO 06734-841-013-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 16 de 2011 - 16:39:24

70

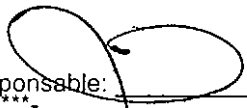
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091476
		Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-121211- -00011-0000
Fecha: 2011-10-10 17:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 70

COLO: 06734- 841-013-4.



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

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS
E INHIBIDORES DE PDE4

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO _____
BARCELONA, ESPAÑA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____