

Q.F.



**Industria y Comercio**  
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**06-121212**

54. TÍTULO

COMBINACIONES QUE COMPRENDE AGENTES ANTIMUSCARINICOS  
Y AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

DOMICILIO

08022 BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-121212- -00000-0000

Fee: 2005-11-30 17:42:44 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEYS

Eve: 376 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 120

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

**SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA S.A.**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de España.Dirección: Ronda del General Mitre 151,  
08022 Barcelona,  
EspañaDomicilio: 08022 Barcelona,  
España**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**3****REPRESENTANTE  
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 38 11  
Fax: 211 88 50  
E-mail: clientes@camyp.com  
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 438.019 T.P. 31.929**4****INVENTOR (ES)  
(72)**1. **Jordi GRAS ESCARDO**  
c/ Roger de Flor 3  
Atico  
08018 Barcelona  
España3. **Hamish RYDER**  
Paseje Barnadas, 18  
08190 La Floresta  
Sant Cugat del Vallés  
Barcelona  
España2. **Jesus LLENAS CALVO**  
Ganduxer 39, 5ª 2ª  
08021 Barcelona  
España4. **Pio ORVIZ DIAZ**  
Avda. Piscina 37  
08198 Sant Cugat del Vallés  
Barcelona  
España**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005837Fecha: 31 de mayo de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/115463 A1Fecha: 8 de diciembre de 2005**6****Título (54)****COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y  
AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS****7****Clasificación Internacional (51)** A61K 45/00 A61K 31/439 A61K 31/167A61K 31/137 A61P 11/00 A61P 11/06 A61P 11/08**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ES  
EP  
GB  
GB

(32) Fecha

31 de mayo de 2004  
24 de febrero de 2005  
25 de febrero de 2005  
25 de febrero de 2005

(31) Número de Solicitud

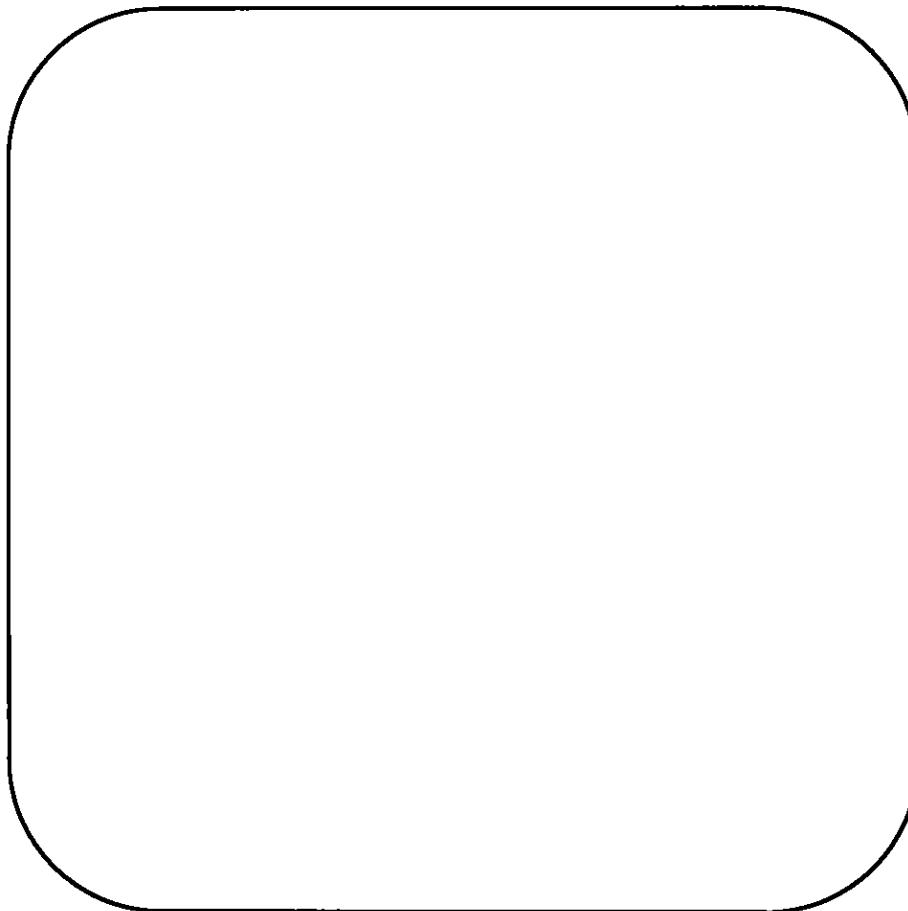
P200401312  
PCT/EP2005/001989  
PCT/GB2005/000740  
PCT/GB2005/000722**9****Comprobante de pago No.: 06-89,324****Fecha: 21 de noviembre de 2006**

10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/115463 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN  
FASE INTERNACIONAL**

2654

4

6

11194  
6921

**CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER**

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

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

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

**PODER**

**POWER OF ATTORNEY**

Yo (nosotros), abajo firmado(s) **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Compañía Española**.....

domiciliado(s) en **Ronda del General Mitre. 151, 08022 Barcelona, España**.....

por el presente conferimos poder a **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER**, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, para obtener el registro de patentes.....

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

Dado y firmado hoy 14 de mayo de 1999.....

en **Barcelona, España**.....

I (we), the undersigned **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**... Spanish body corporate.....

of **Ronda del General Mitre. 151, 08022 Barcelona, Spain**.....

hereby grant to **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER**, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, Power of Attorney to obtain ..... the registration of patent applications.....

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

Given and signed this 14th day of May 1999.....

in **Barcelona - Spain**.....

NOTARY  
AND CONSUL

**ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**  
**Manuel Bellotas** **Manuel López**

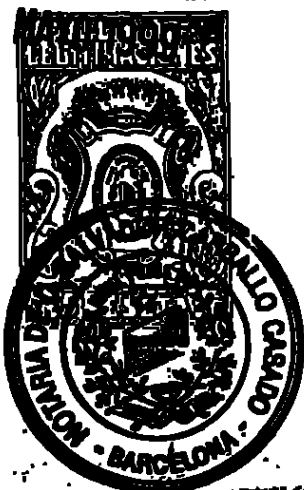
m

## LEGALIZATION

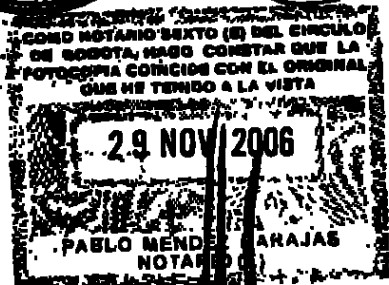
Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:-----  
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación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



17

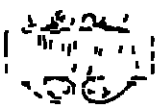


*[Handwritten signature]*



Consular legalization is necessary:

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



25 PIA

2V7238295

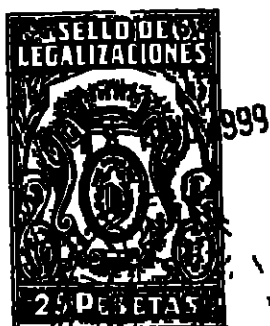


LEGALIZACION.

**COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA**

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

Barcelona, 18 de mayo de 1999



COMO NOTARIO SEXTO (N) DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
**29/NOV 2006**  
PABLO MENDEZ S. RAJAS  
NOTARIO

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

27 JUN 2006  
LATEMPORES

Nº 262202  
Noe 8105

MA. F. ARCE EN EL  
ALUEMTO DESMPEHA  
ESTACIONES INDICADAS

100-10-11  
F-370NABULIS 100-11

99 JUN - 4 PM 12 29

DEFE DE LEALIZACIONES  
SANTAF DE BOGOTA D F

COMO NOTARIO DENTO (E) DEL CENALLO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 NOV 2006

PABLO MENDE RA  
NOTARI



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA  
PASADU DE GRACIA 2 4° 8°  
08007 BARCELONA

Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

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

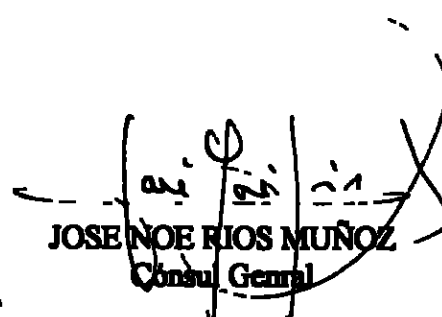
Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

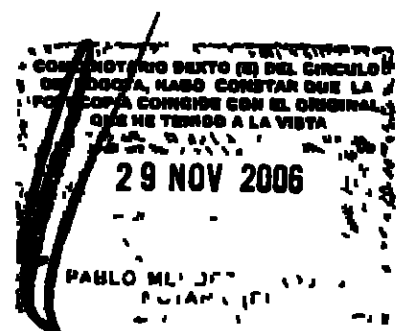
Que los señores Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno desempeñan actualmente el cargo de Apoderados, actuando conjuntamente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

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

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

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

  
JOSE NOE RIOS MUÑOZ  
Cónsul General



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

Almirall Rodasfern  
COW 111948010033

SILBO DE REEL ALIB  
EXTENDIENDO

Nº 6222  
Firma aparece en el  
cuerpo de la pena  
funciones indicadas

UJ SE 1394E  
REGISTRACIONAL DE TEXIT

99 JUN -4 PM 12/8

DEFE DE LEON LIZACIONES  
SANTAFF DE RODRIGUEZ

COMO NOTARIO EN UNO DE LOS CIRCULO  
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
29 NOV 2006  
PABLO M. H. C.

7

**CAVELIER**  
**AB GADOS**

WEB SITE [www.cavelierabogados.com](http://www.cavelierabogados.com)  
E MAIL [cavelier@colosat.net.co](mailto:cavelier@colosat.net.co)

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No 72 35  
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

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

Señora Jefe de la

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**Superintendencia de Industria y Comercio**

**E S D**

**Poderdante ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**

**Poder conferido el 14-05-99**

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

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

Señora Jefe,



**GERMAN CAVELIER**

**T P A No 832**

**C C No 2 877 924 de Bogotá**

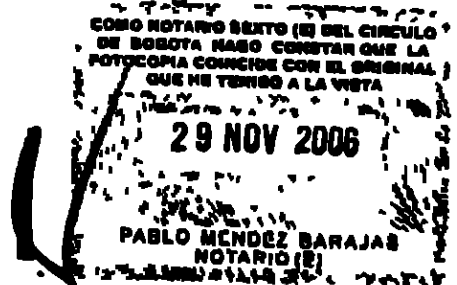
Acepto



**EMILIO FERRERO**

**T P A N° 31 929**

**C C No 438 019 de Usaquén**



2e-780

NIT 860 041 367-3

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

Sede de Bogotá D. C.

22 JUN 2000

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

*[Handwritten signature]*

quien(es) exhibió(eron) la(s)

2877924  
438019

y la(s) Libreta(s) Matrícula(s)

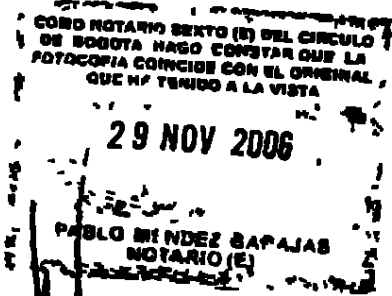
832 - 31929

domiciliado(s) en Bogotá, 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 fe de lo cual se firma esta diligencia.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

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

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2005/115463 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup> A61K 45/00,  
31/439 31/167 31/137 A61P 11/00, 11/06 11/08

[ES/ES], Avda. Piscina 37, E 08198 Sant Cugat del Valles  
(ES)

(21) International Application Number  
PCT/EP2005/005837

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

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

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

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data  
P200401312 31 May 2004 (31 05 2004) ES  
PCT/EP2005/001969  
24 February 2005 (24 02 2005) EP  
PCT/GB2005/000740  
25 February 2005 (25 02 2005) GB  
PCT/GB2005/000722  
25 February 2005 (25 02 2005) GB

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

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

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) GRAS ESCARDO,  
Jordi [ES/ES] c/Roger de flor 3 Abco E-08018  
Barcelona (ES) LLENAS CALVO, Jesus [ES/ES]  
Ganduxer 39, 5<sup>a</sup> 2<sup>a</sup>, E-08021 Barcelona (ES) RYDER,  
Hannah [GB/ES], Pasaje Bernades 18 E-08190 La  
Florida Sant Cugat del Valles (ES) ORVIZ DIAZ, Pio

Published

— with international search report

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

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

(57) Abstract A combination which comprises (a) a  $\beta_2$  agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1  
phenethyl 3-(9H-xanthene-9-carboxylate)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a phar-  
macologically acceptable anion of a mono or polyvalent acid

WO 2005/115463 A1

9

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

This application claims priority from Spanish patent application number P200401312 filed 31 May 2004, from PCT patent application number PCT/EP2005/001969 filed 24 February 2005 and from PCT patent application numbers PCT/GB2005/000722 and PCT/GB2005/000740 both filed 25 February 2005, which are incorporated by reference

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

### **BACKGROUND OF THE INVENTION**

$\beta$ -adrenergic agonists, in particular  $\beta_2$ -adrenergic agonists, and antimuscarinic agents, in particular antagonists of M3 muscarinic receptors, are two classes of bronchodilating drugs useful in the treatment of respiratory disorders, such as asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD)

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

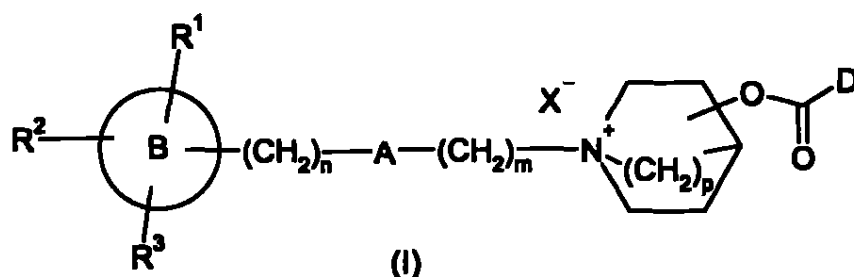
Combinations of drugs in which the active ingredients operate via different physiological pathways are known to be therapeutically useful. Frequently, the therapeutic advantage arises because the combination can achieve a therapeutically useful effect using lower concentrations of each active component.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

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

## DESCRIPTION OF THE INVENTION

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

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



wherein

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

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

n is an integer from 0 to 4,

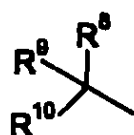
A represents a  $-CH_2-$ ,  $-CH=CR^6-$ ,  $-CR^6=CH-$ ,  $-CR^6R^7-$ ,  $-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$  or  $-NR^6-$  group, wherein  $R^6$  and  $R^7$  each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or  $R^6$  and  $R^7$  together form an alicyclic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

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

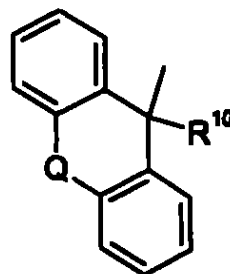
p is an integer from 1 to 2 and the substitution in the azoniabicyclic ring may be in the 2, 3 or 4 position including all possible configurations of the asymmetric carbons,

D represents a group of formula i) or ii)

i)

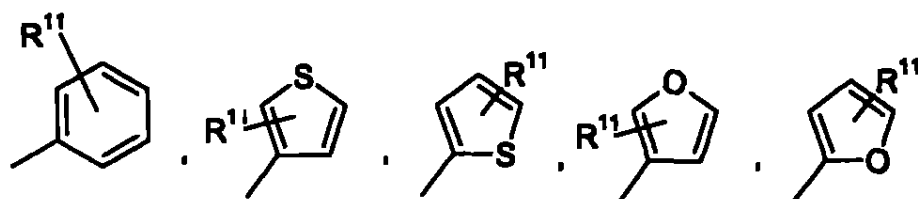


ii)

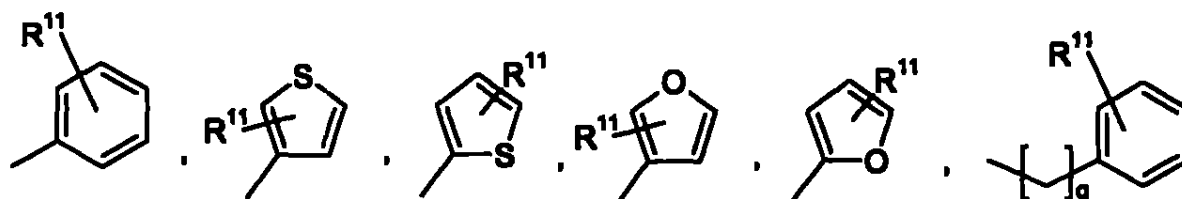


wherein  $R^{10}$  represents a hydrogen atom, a hydroxy or methyl group or a  $-CH_2OH$  group,

$R^6$  represents



$R^9$  represents an alkyl group of 1 to 7 carbon atoms, an alkenyl group containing 2 to 7 carbon atoms, an alkynyl group containing 2 to 7 carbon atoms, a cycloalkyl group of 3 to 7 carbon atoms, or a group selected from



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

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

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

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

As used herein, an alkyl group is typically a lower alkyl group. A lower alkyl group preferably contains 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkyl group is represented by a methyl, ethyl, propyl, including *i*-propyl, or butyl including a *n*-

butyl, sec-butyl and tert-butyl group An alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms as mentioned herein may be a C<sub>1-4</sub> alkyl group as mentioned above or a straight or branched pentyl, hexyl or heptyl group

Alkenyl groups having 2 to 7 carbon atoms mentioned herein are straight or branched groups such as ethenyl, or straight or branched propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl or heptenyl The double bond may be in any position in the alkenyl group, such as on the terminal bond

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

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

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

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

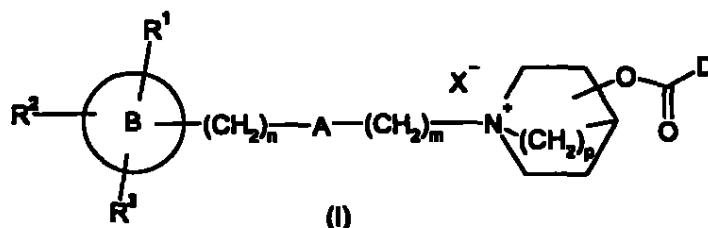
A heterocyclic or heteroaromatic group mentioned herein is typically a 5 to 10 membered group, such as a 5, 6 or 7 membered group, containing one or more heteroatoms selected from N, S and O Typically, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms are present, preferably 1 or 2 heteroatoms A heterocyclic or heteroaromatic group may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring

contains a heteroatom. Examples of heterocyclic groups include piperidyl, pyrrolidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyndyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyndazinyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, punnlyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, ptendinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl and thienyl. Examples of heteroaromatic groups include pyndyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzothiazolyl, pyndinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyndazinyl, indolyl, indazolyl, punnlyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyndinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, triazolyl and pyrazolyl.

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

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

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



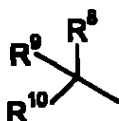
wherein

- B is a phenyl ring, a C<sub>4</sub> to C<sub>8</sub> heteroaromatic group containing one or more heteroatoms or a naphthalenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl or biphenyl group,
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each independently represent a hydrogen atom or halogen atom, or a hydroxy group, or a phenyl, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NHCOR<sup>4</sup>, -

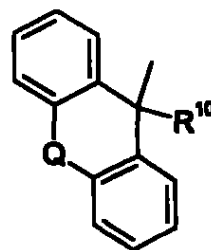
$\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOR}^4$  or  $-\text{CF}_3$  group, or a straight or branched lower alkyl group which may optionally be substituted, for example, with a hydroxy or alkoxy group, wherein  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  each independently represent a hydrogen atom, straight or branched lower alkyl group or together form an alicyclic ring, or  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  together form an aromatic, alicyclic or heterocyclic ring,

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

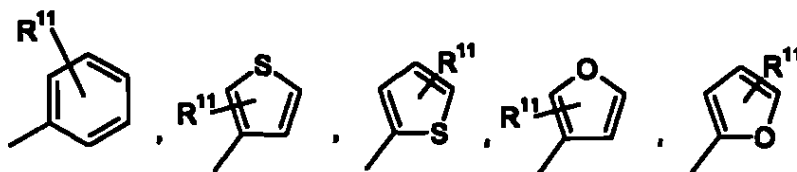
i)



ii)



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



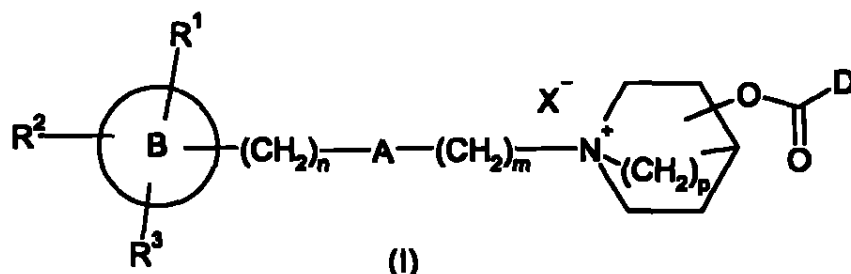
wherein  $\text{R}^{11}$  represents a hydrogen or halogen atom or a straight or branched lower alkyl group and  $Q$  represents a single bond,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  or  $-\text{CH}=\text{CH}-$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

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

16

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

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



wherein

B represents a phenyl group,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom

m is an integer from 1 to 3,

n is zero,

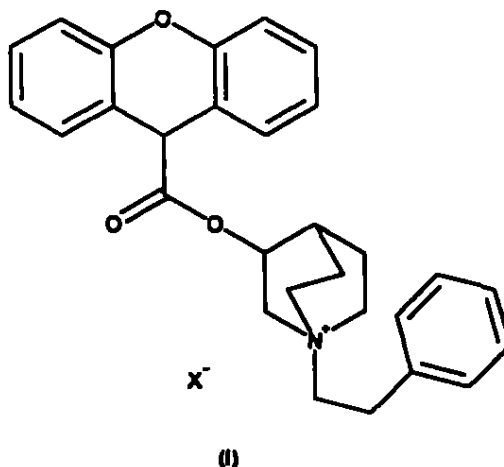
A is a group selected from -O- and -CH<sub>2</sub>-,

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

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

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

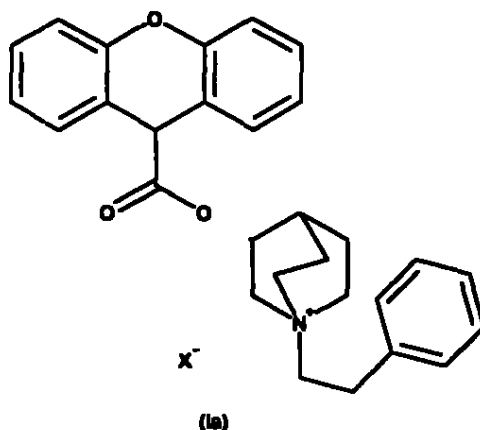
More preferably, the M3 antagonists according to the present invention are those having formula (I)



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

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

Of particular interest according to the invention are the enantiomers of formula 1a



wherein X may have the meanings mentioned hereinabove

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

18

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

It is especially preferred that one of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as an M3 antagonist of the invention.

The present invention accordingly provides a combination which comprises (a) a  $\beta_2$ -agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid. Typically the antagonist of M3 muscarinic receptors is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

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

For the avoidance of doubt, the formulae depicted above and the term (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane is meant to embrace the salts in dissociated, partially dissociated or undissociated form, for example in aqueous solution. The different salts of the compound may exist in the form of solvates, i.e. in the form of hydrates and all these forms are also within the scope of the present invention. Furthermore the different salts and solvates of the compound may exist in amorphous form or in the form of different polymorphs within the scope of the present invention.

Also provided is a product comprising (a) a  $\beta$ 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a human or animal patient. Typically the product is for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

The present invention further provides the use of (a) a  $\beta$ 2-agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

Also provided is the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) for the preparation of a medicament, for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a  $\beta$ 2 agonist for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient.

20

Also provided is the use of (a) a  $\beta$ 2-agonist for the preparation of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient by simultaneous, concurrent, separate or sequential co-administration with (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide)

The invention also provides the use of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), for the preparation of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient by simultaneous, concurrent, separate or sequential co-administration with (a) a  $\beta$ 2-agonist, in particular in a human or animal patient suffering from a pre-existing heart condition or a condition that would be aggravated by tachycardia

The present invention further provides a method of treating a human or animal patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism which method comprises simultaneously, concurrently, separately or sequentially administering to said patient an effective amount of (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or

21

polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a  $\beta$ 2-agonist

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

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

Also provided is a pharmaceutical composition comprising (a) a  $\beta$ 2-agonist, and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide), in association with (c) a pharmaceutically acceptable carrier or diluent

The invention also provides a kit of parts comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a  $\beta$ 2 agonist for the treatment of a human or animal patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism

Further provided is a package comprising (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a  $\beta_2$  agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

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

It is an embodiment of the present invention that the combination, product, kit of parts or package comprise (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a  $\beta_2$  agonist as the sole active compounds

It is also an embodiment of the present invention the use of b) an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular

(3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and (a) a  $\beta_2$  agonist without any other active compound for the preparation of a medicament for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism in a human or animal patient

The preferred  $\beta_2$ -agonists to be used in the combinations of the invention are arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoethanne, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, metaprotenerol, nalomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, rimiterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutaline, tiaramide, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl]oxy]-N,N-dimethylacetamide hydrochloride monohydrate, carmoterol, QAB-149 and 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert-butylamino)ethanol and 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts

The preferred  $\beta$ 2-agonists to be used in the combinations of the invention are arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, nalomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, rtiadrine, rtioterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfoterol, terbutaline, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149 optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts

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

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

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

A preferred embodiment of the present invention is a combination of an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-

1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) with a LABA selected from formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149

A particularly preferred embodiment of the present invention is a combination of an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide with a LABA selected from formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149

Another embodiment of the present invention is a combination of an M3 antagonist selected from the group consisting of 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, and (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetoxy]-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide with a LABA selected from formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149

According to one embodiment of the invention the antagonist of M3 muscarinic receptors is a compound of formula (I) and in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and the  $\beta_2$ -agonists is formoterol, in particular formoterol fumarate

According to another embodiment of the invention the antagonist of M3 muscarinic receptors is a compound of formula (I) and in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and the  $\beta_2$ -agonists is salmeterol, in particular salmeterol xinafoate

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

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

Examples of suitable corticosteroids and glucocorticoids that can be combined with M3-antagonists and  $\beta$ 2-agonists are prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, nafcort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, flucinolone acetonide, flucinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitate, tripredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate,

27

ciclesonide, deprodone propionate, fluticasone propionate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate

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

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

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

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

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

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

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

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

In a preferred embodiment the present invention provides a kit of parts comprising an antagonist of M3 muscarnic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with a  $\beta$ 2-agonist for the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

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

In another embodiment the present invention consists of a package comprising an antagonist of M3 muscarinic receptors of formula (I) and in particular an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid (in particular (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide) and a  $\beta$ 2-agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pressurized aerosol compositions will generally be filled into canisters fitted with a valve, especially a metering valve. Canisters may optionally be coated with a plastics material e.g. a fluorocarbon polymer as described in W098/32150. Canisters will be fitted into an actuator adapted for buccal delivery.

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

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

The proportions in which (a) the  $\beta_2$  agonist and (b) the antagonist of M3 muscarinic receptors may be used according to the invention are variable. Active substances (a) and (b) may possibly be present in the form of their solvates or hydrates. Depending on the choice of the compounds (a) and (b), the weight ratios which may be used within the scope of the present invention vary on the basis of the different molecular weights of the various salt forms. The pharmaceutical combinations according to the invention may contain (a) and (b) generally in a ratio by weight (b) (a) ranging from 1 : 5 to 500 : 1, preferably from 1 : 10 to 400 : 1.

The weight ratios specified below are based on the compound (b) expressed as (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and the free bases of the  $\beta_2$  agonists salmeterol and formoterol which are particularly preferred according to the invention.

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

The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of (a) and (b) are normally administered so that (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and formoterol are present together in doses of 5 to 5000  $\mu\text{g}$ , preferably from 10 to 2000  $\mu\text{g}$ , more preferably from 15 to 1000  $\mu\text{g}$ , better still from 20 to 800  $\mu\text{g}$  per single dose.

For example, without restricting the scope of the invention thereto, combinations in which (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as (b) and formoterol fumarate is used as (a), the compositions according to the invention may contain for instance from 20 to 1000  $\mu\text{g}$  of (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-

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

For example, the active substance combinations according to the invention may contain (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and (a) in the case of salmeterol, in a ratio by weight (b) (a) in the range from about 1 : 30 to 400 : 1, preferably 1 : 25 to 200 : 1, preferably 1 : 20 to 100 : 1, more preferably from 1 : 15 to 50 : 1

The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of (a) and (b) are usually administered so that (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and salmeterol are present together in dosages of 5 to 5000 µg, preferably from 10 to 2000 µg, more preferably from 15 to 1000 µg, even more preferably from 20 to 800 µg per single dose

For example, without restricting the scope of the invention thereto, combinations in which (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide is used as (b) and salmeterol xinafoate is used as (a), the compositions according to the invention may contain for instance from 20 to 1000 µg of (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and from 15 to 300 µg of salmeterol xinafoate

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

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

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

Each dosage unit contains suitably from 20  $\mu\text{g}$  to 1000  $\mu\text{g}$  and preferably from 50  $\mu\text{g}$  to 300  $\mu\text{g}$  of an M3 antagonist according to the invention or a pharmaceutical acceptable salt thereof and 1  $\mu\text{g}$  to 300  $\mu\text{g}$ , and preferably from 5  $\mu\text{g}$  to 100  $\mu\text{g}$  of a  $\beta$ 2-agonist according to the invention.

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

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

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

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

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

The following preparations forms are cited as formulation examples

#### Example 1

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

#### Example 2

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

#### Pharmacological activity

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

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

21

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

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

### **Material and Methods**

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

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

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

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

### **Results**

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

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

The following combinations were studied:

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

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

TABLE 1

| Treatment                                           | Maximum heart rate (beats/min) | Duration of effect – t <sub>50%</sub> (min) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| Compound 1 at 10 µg/kg +<br>Formoterol at 0,3 µg/kg | 166±11                         | 40±18 (a)                                   |
| Tiotropium at 10 µg/kg +<br>Formoterol at 0,3 µg/kg | 206±18                         | 155±26                                      |
| Compound 1 at 10 µg/kg +<br>Salmeterol at 3 µg/kg   | 157±14                         | 25±10 (b)                                   |
| Compound 1 at 100 µg/kg +<br>Salmeterol at 3 µg/kg  | 214±25                         | 65±18 (c)                                   |
| Compound 2 at 100 µg/kg +<br>Salmeterol at 3 µg/kg  | 227±15                         | 35±5 (b)                                    |
| Tiotropium at 10 µg/kg +<br>Salmeterol at 3 µg/kg   | 206±14                         | 130±10                                      |

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

4A

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

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

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

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

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

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

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

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

95  
45

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

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

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

**BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS**

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

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

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

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

CLAIMS

- 1 A combination which comprises (a) a  $\beta$ 2 agonist and (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid
- 2 A combination according to claim 1 wherein the antagonist of M3 muscarnic receptors (b) is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 3 A combination according to claim 1 or 2 characterised in that the active ingredients (a) and (b) form part of a single pharmaceutical composition
- 4 A product comprising (a) a  $\beta$ 2 agonist and (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors as defined in claim 1 or 2, as a combined preparation for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism
- 5 A kit of parts comprising (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors as defined in claim 1 or 2 together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with (a) a  $\beta$ 2 agonist for the treatment of a patient suffering from or susceptible to a respiratory disease which responds to M3 antagonism
- 6 A package comprising (b) an antagonist of M3 muscarnic receptors as defined in claim 1 or 2 and (a) a  $\beta$ 2 agonist for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to M3 antagonism

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

48  
48

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

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

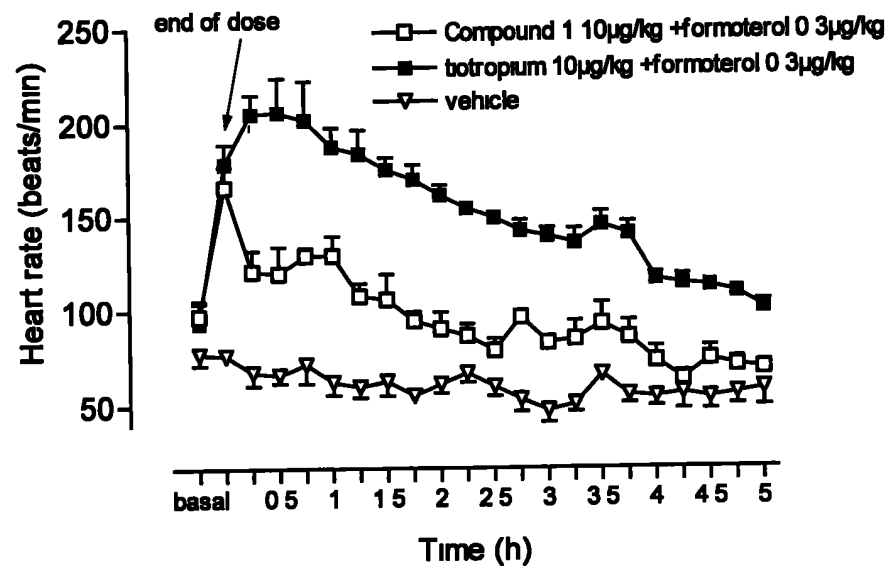
50

## ABSTRACT

### COMBINATIONS COMPRISING ANTIMUSCARINIC AGENTS AND BETA-ADRENERGIC AGONISTS

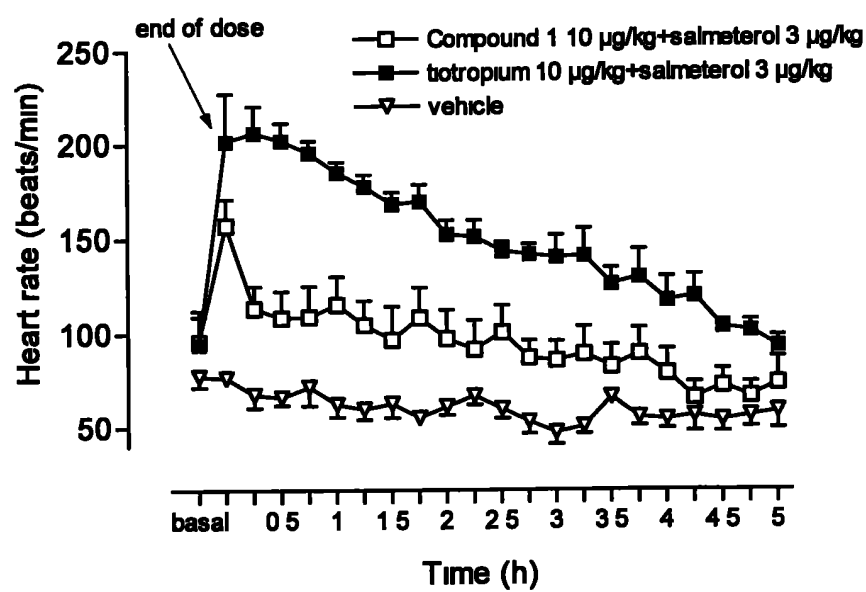
A combination which comprises (a) a  $\beta_2$  agonist and (b) an antagonist of M3 muscarinic receptors which is (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, in the form of a salt having an anion X, which is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid

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



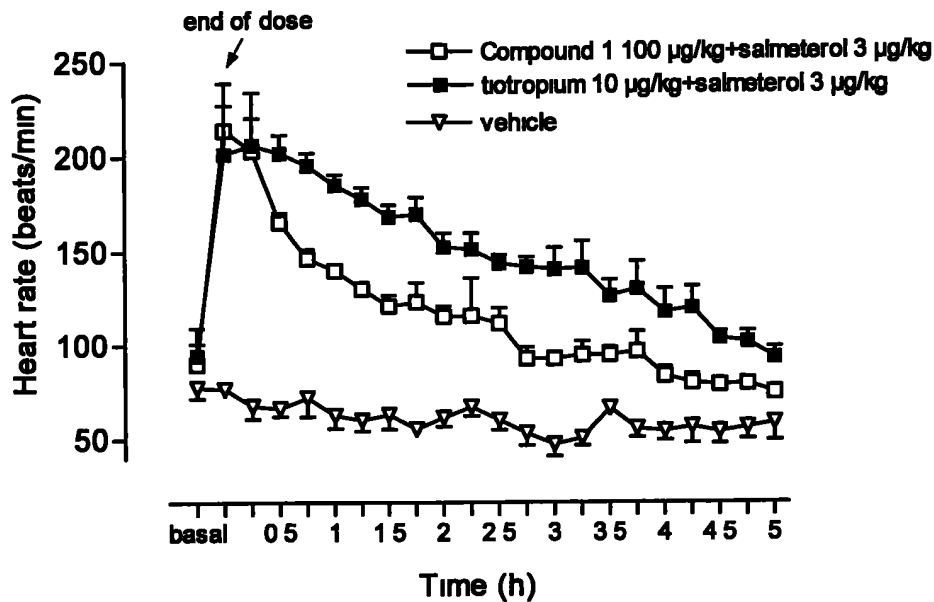
N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with Newman-Keuls post test  
There are differences between each treatment and the vehicle group and between the treatments ( $p < 0.001$ )

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



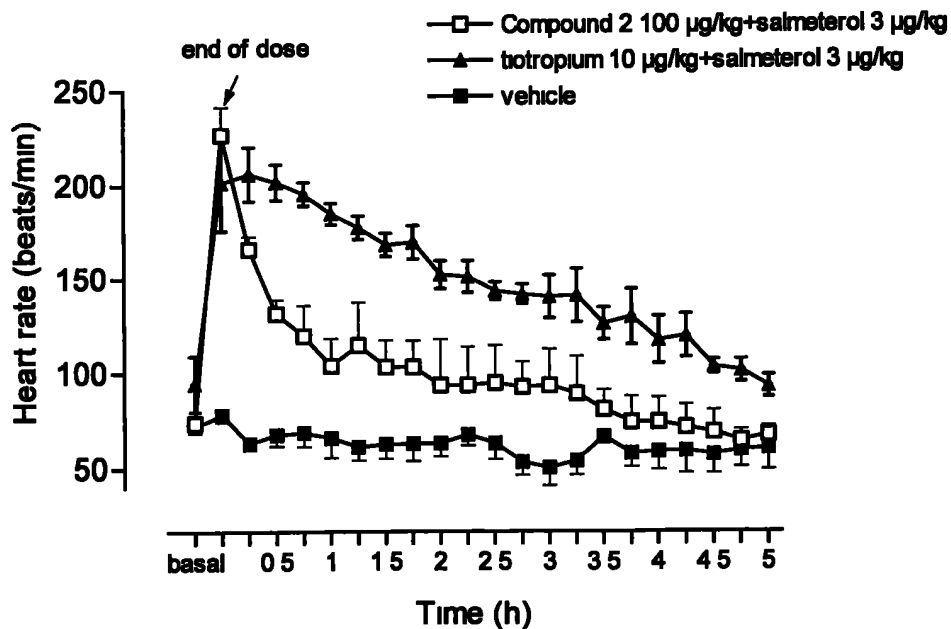
N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with New man-Keuls post test  
There are differences between each treatment and the vehicle group and between the treatments (p<0.001)

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



N=3 Statistical analysis One-way ANOVA with New man-Keuls post test There are differ nces bet een each treatment and the v hicle group and betw een the treatments (p<0 001)

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



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

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

**CAMPO DE LA INVENCION**

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

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

          Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, en particular los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, y los agentes antimuscarínicos, en particular antagonistas de los receptores muscarínicos M3, son dos clases de fármacos broncodilatadores útiles en el  
15 tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD)

          Se sabe que ambas clases de fármacos pueden ser utilizados en combinación. Las Solicitudes de Patente Internacionales WO0238154 y WO03000241 describen algunos  
20 ejemplos de tales combinaciones

          Las combinaciones de fármacos en las cuales los ingredientes activos operan por medio de diferentes vías fisiológicas, se sabe que son terapéuticamente útiles. Frecuentemente, la ventaja terapéutica surge debido a que la  
25 combinación puede lograr un efecto terapéuticamente útil utilizando menores concentraciones de cada componente activo. 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  
30 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 objetivo que responden a ambos ingredientes

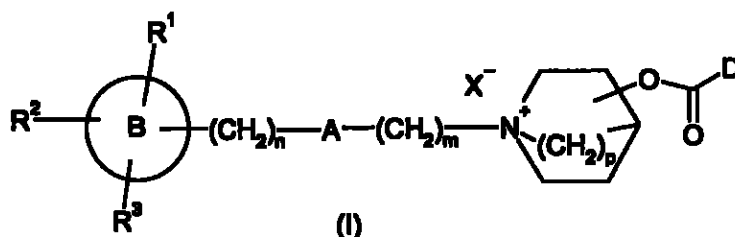
No obstante de la descripción anterior, las  
5 combinaciones de antagonistas conocidos de los receptores muscarínicos M3 y los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos que son utilizados en combinación para tratar trastornos respiratorios, se sabe que tienen un efecto no deseado en el corazón Las células cardíacas parecen ser susceptibles a  
10 los antagonistas de M3 conocidos, y a los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, de la misma manera que las células en el tracto respiratorio Los efectos colaterales cardíacos parecen ser más prominentes y frecuentes cuando ambas clases de fármacos son utilizados en combinación De este modo, el uso de las  
15 combinaciones de agentes antimuscarínicos conocidos y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, involucran efectos colaterales cardíacos indeseables, por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, dolores similares a angina y arritmias, limitando de este modo el valor terapéutico de la  
20 combinación, especialmente en pacientes con una condición cardíaca subyacente

#### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que una  
25 combinación de ciertos antagonistas específicos de los receptores muscarínicos M3 (adicionalmente denominados como los antagonistas M3 de la invención) con los agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos (referidos posteriormente como  $\beta$ 2-agonistas o agonistas  $\beta$ 2) producen significativamente menos efectos  
30 colaterales cardíacos, tales como taquicardia que las

combinaciones propuestas en la tecnica, conservando aun una actividad robusta en el tracto respiratorio

La presente invencion proporciona en consecuencia una combinacion que comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 de la formula (I)



10

en donde

B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromatico de 5 a 10 miembros que contiene uno o mas heteroatomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo,

15 benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo,

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno representan independientemente un atomo de hidrogeno o un atomo 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 atomo de hidrogeno, 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

25

n es un numero 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 atomo de hidrogeno, grupo

30

alquilo inferior lineal o ramificado, o  $R^6$  y  $R^7$  conjuntamente forman un anillo alicíclico,

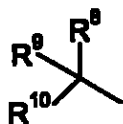
m es un numero entero de 0 a 8 con la condicion de que cuando  $m = 0$ , A no sea  $-\text{CH}_2-$ ,

5 p es un numero entero de 1 a 2 y la sustitucion en el anillo azoniabicclico puede estar en la posicion 2, 3 o 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos,

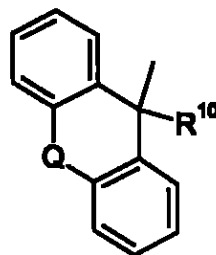
D representa un grupo de la formula 1) o 11)

10

i)



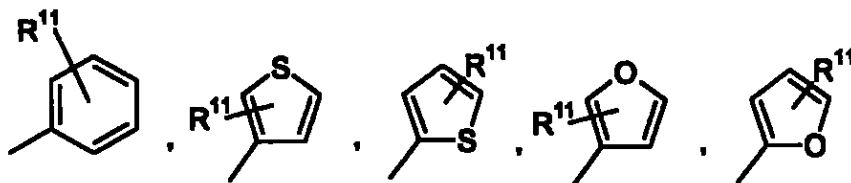
ii)



15 en donde  $R^{10}$  representa un átomo de hidrogeno, un grupo hidroxilo o metilo o un grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,

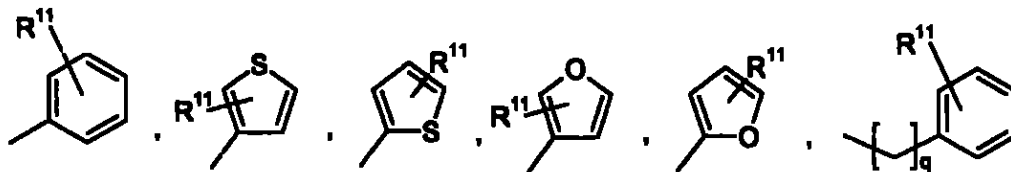
$R^8$  representa

20



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

25 seleccionado de



en donde  $R^{11}$  representa un atomo de hidrógeno o halogeno, un  
30 grupo alquilo inferior lineal o ramificado, sustituido o no

sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo ciano,  $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  y en donde  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y los grupos alquilo inferior lineales o ramificados

5 y Q representa un enlace sencillo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ , S-,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , 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  
10 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  
15 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  
20 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 1-propilo o butilo incluyendo un n-butilo, sec-butilo y ter-butilo. Un grupo alquilo que contiene 1 a 7 átomos de  
25 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 alquenilo que tienen 2 a 7 átomos de  
30 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 alquenilo, tal como sobre el enlace terminal

5 Los grupos alquinilo 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  
10 alquinilo, 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  
15 o lineal Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-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  
20 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  
25 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  
30 más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y

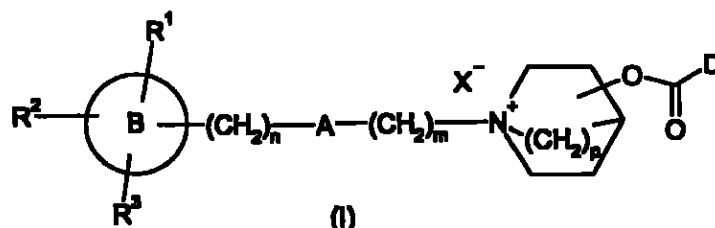
oxígeno Típicamente, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos está presente, preferentemente 1 ó 2 heteroátomos Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un anillo simple o dos o más anillos fusionados, donde al menos un anillo  
 5 contiene un heteroátomo Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pimiridinilo,  
 10 piridazinilo, indozilinio, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y tienilo Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen  
 15 piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y  
 20 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  
 25 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  
 30 succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico

Ademas, pueden ser utilizadas mezclas de los acidos anteriormente mencionados

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

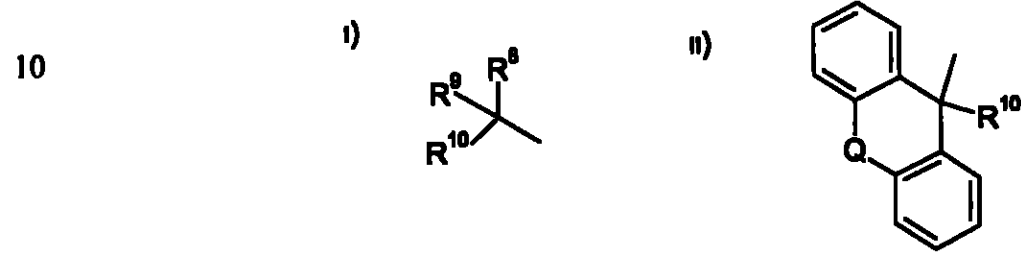


10 en donde

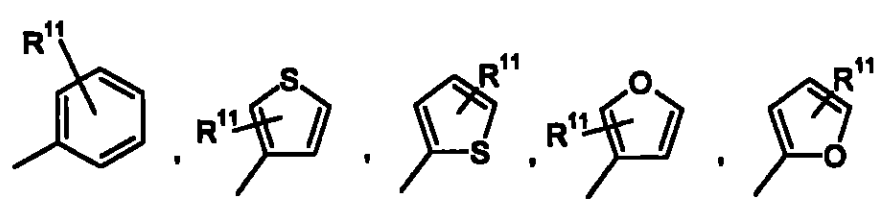
- B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromatico de 4 a 8 atomos de carbono que tiene uno o mas heteroatomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo o bifenilo,
- 15 •  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno representan independientemente un atomo de hidrogeno o un atomo de halogeno, o 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  
20 opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o alcoxi, en donde  $R^4$  y  $R^5$  cada uno representan independientemente un atomo de hidrogeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o conjuntamente forman un anillo aliciclico, o  $R^1$  y  $R^2$  conjuntamente  
25 forman un anillo aromatico, aliciclico o heterociclico
- n es un numero 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 atomo de  
30 hidrogeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado, o

$R^6$  y  $R^7$  conjuntamente forman un anillo alicíclico,

- m es un numero entero de 0 a 8 con la condicion de que cuando  $m = 0$ , A no sea  $-CH_2-$ ,
- p es un numero entero de 1 a 2 y la sustitucion en el anillo azoniabicclico puede estar en la posicion 2, 3 o 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos,
- D representa un grupo de la fórmula 1) o 11)



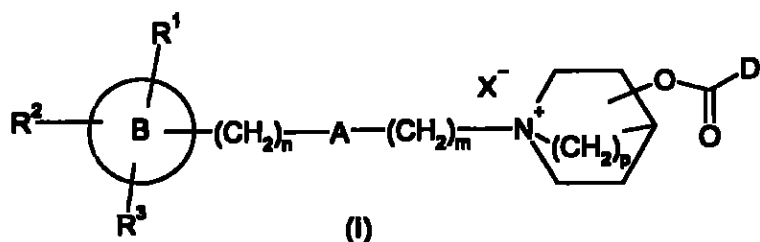
en donde  $R^{10}$  representa un atomo de hidrogeno, un grupo hidroxilo o metilo, y  $R^8$  y  $R^9$  cada uno representan independientemente



20 en donde  $R^{11}$  representan un atomo de hidrogeno o halogeno 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 acido mono- o polivalente opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiomeros, sus diastereoisomeros y mezclas de los mismos

Una modalidad preferida de la presente invencion es una combinacion que comprende (a) un  $\beta 2$ -agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 de la formula (I)



5

en donde

B representa un grupo fenilo,

R¹, R² y R³ representan un átomo de hidrógeno

m es un número entero de 1 a 3,

10

n es cero,

A es un grupo seleccionado de -O- y -CH₂-,

p es un número entero de 1 a 2, la sustitución en el anillo azonabíciclico puede estar en la posición 2, 3 o 4, incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos

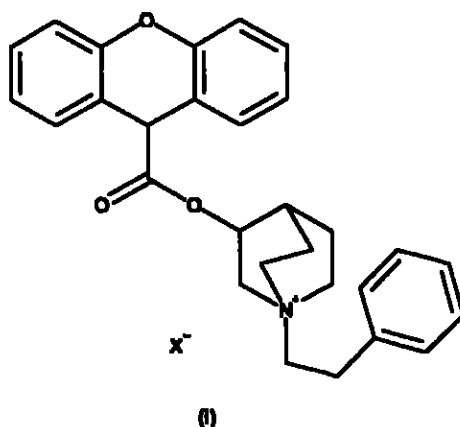
15

asimétricos,

-OC(O)D se selecciona de 2-hidroxí-2,2-ditien-2-ilacetoxí, 9H-xanten-9-carboníloxí y (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxí-2-tien-2-ilacetoxí, 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

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



30

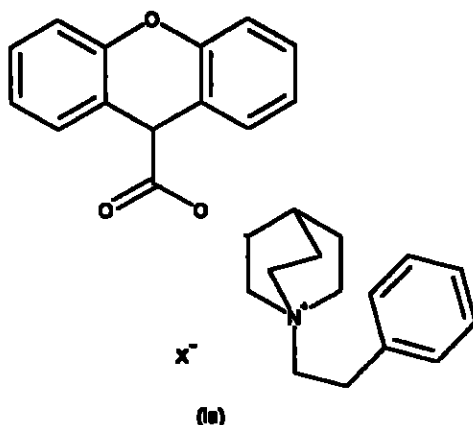
en donde X representa un anion farmacéuticamente aceptable o un acido mono- c polivalente, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiomeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos

Los antagonistas de M3 de la presente invencion representados por la formula (I) descritos anteriormente, que pueden tener uno o mas atomos de carbono asimetricos, incluyen todos los posibles estereoisomeros Los isomeros simples y mezclas de los isomeros caen dentro del alcance de la presente invencion

De interes particular de acuerdo a la invencion, son los enantiomeros de la formula Ia

15

20



en donde  $X^-$  puede tener los significados mencionados anteriormente

Aquellos antagonistas de M3 en los cuales el grupo ester,  $-OC(O)D$ , estan enlazado al anillo que comprende el atomo de nitrogeno cuaternario en la posicion 3, son especialmente preferidos

Los antagonistas de M3 descritos pueden ser opcionalmente utilizados en la forma de sus enantiomeros puros, mezclas de los mismos o sus racematos Tipicamente,

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-azoniabicyclo[2 2 2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[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  $\beta$ 2-agonista 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-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. Típicamente, el antagonista de los receptores muscarínicos de M3 es el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[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, la fórmula descrita anteriormente en el término (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[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 5 diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

También se proporciona un producto que comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un 10 antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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)-15 1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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 20 el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

La presente invención proporciona además el uso de (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un 25 antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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)-30 1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabíciclo[2 2 2]octano) 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 de M3 en un paciente humano o  
5 animal

También se 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
10 azoniabíciclo[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)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabíciclo[2 2 2]octano) para la preparación de un  
15 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 de M3 en un paciente humano o animal

También se proporciona el uso de (a) un  $\beta$ 2-agonista  
20 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 (b) un antagonista de los receptores  
25 muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabíciclo[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 el bromuro de (3R)-

1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
azoniabicyclo[2 2 2]octano)

La invención también proporciona el uso de (b) un  
antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula  
5 (I), y en particular un antagonista de los receptores  
muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-  
carboniloxi)-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  
10 bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
azoniabicyclo[2 2 2]octano) 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,  
15 concurrente, separada, o secuencial con (a) un  $\beta$ 2-agonista,  
en particular un paciente humano o animal que sufre de una  
condición cardíaca preexistente o una condición que podría  
ser de otro modo agravada por taquicardia

La presente invención proporciona además un método  
20 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  
25 receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular  
un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el  
(3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-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 el bromuro de (3R)-

1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabíciclo[2 2 2]octano), y (a) un  $\beta$ 2-agonista

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

Típicamente el paciente humano o animal está sufriendo de una condición cardíaca pre-existente o una  
10 condición que podría ser agravada por taquicardia, por ejemplo, pacientes que tienen arritmia cardíaca pre-existente, hipo- o hipertensión, dolores por angina o similares a angina, historia de infarto del miocardio, enfermedad de las arterias coronarias o pacientes ancianos,  
15 preferentemente el paciente es humano

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista 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  
20 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabíciclo[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)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
25 azoniabíciclo[2 2 2]octano) en asociación con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable

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  
30 antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-

1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
azoniabíciclo[2 2 2]octano, en la forma de una sal que tiene  
un anión X, que es un anión farmacéuticamente o un ácido  
mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-  
5 fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
azoniabíciclo[2 2 2]octano) junto con las instrucciones para  
el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en  
combinación con (a) un  $\beta$ 2-agonista para el tratamiento de un  
paciente humano o animal que sufre de o es susceptible de una  
10 enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3

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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-  
15 carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
azoniabíciclo[2 2 2]octano) y (a) un  $\beta$ 2-agonista para el uso  
20 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  
25 donde tal combinación, producto, equipo de partes o paquete  
comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de  
(a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteorides, (c)  
antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-  
cinasa, (e) inhibidores de la cinasa p38, y (f) agonistas del  
30 receptor de NK1 para el uso simultáneo, separado o

secuencial. Típicamente el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides.

Una modalidad de la presente invención es en la que  
5 la combinación, el producto, el equipo de partes o el paquete comprenden (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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la  
10 forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable o un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un  $\beta$ 2-agonista como los compuestos activos únicos.

15 Una modalidad de la presente invención es también 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la  
20 forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable o un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un  $\beta$ 2-agonista sin ningún otro compuesto activo, para la  
25 preparación de un 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  $\beta$ 2-agonistas preferidos, que van a ser  
30 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,  
 5 nolomirolo, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol,  
 ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol,  
 sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida,  
 tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444,  
 GSK-159802, HOKU-81, clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-  
 10 hidroxí-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-  
 naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carmoterol,  
 QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-  
 hidroxí-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxí-7-[2-{[2-{[3-(2-  
 feniletoxi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-  
 15 benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-  
 bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-  
 metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-  
 metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxí-3-oxo-4H-1,4-  
 benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-  
 20 propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxí-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-  
 8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-  
 [2H-5-hidroxí-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-  
 butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxí-  
 3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-  
 25 triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxí-8-(1-  
 hidroxí-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona,  
 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter-  
 butilamino)etanol y 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-  
 fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol opcionalmente en la  
 30 forma de su racemato, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros

74

y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables

Los agonistas  $\beta_2$  preferidos, que van a ser utilizados en las combinaciones de la invención son  
5 arformoterol, bambuterol, bitoterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nalomirolo, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimeterol,  
10 salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-15797U, KUL-1248, TA-2005, y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido  
15 farmacológicamente compatibles

Ya que los antagonistas M3 de la invención tienen una duración larga de acción, se prefiere que éstos sean combinados con los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada (también conocidos como LABA) Los fármacos combinados podrían ser de  
20 este modo administrados una vez al día

Los LABA particularmente preferidos son formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos,  
25 y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles Más preferidos son el salmeterol, formoterol, y QAB-149 Todavía más preferidos son el salmeterol, y el formoterol, en particular el xinafoato de salmeterol y el fumarato de formoterol

30 Los siguientes pueden ser considerados como

75

ejemplos representativos del ácido adecuado para la formación de las sales de adición de los  $\beta_2$  agonistas ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, y ácido trifluoroacético. Además, pueden ser utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

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 el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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 bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano) con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-59701, GSK-15997, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

Una modalidad particularmente 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 el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-12438, TA-2005 y QAB-149.

Otra modalidad más 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-

76

ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano,  
 bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
 azoniabíciclo[2 2 2]octano, y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-  
 ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-  
 5 aoniabíciclo[2 2 2]octano con un LABA seleccionado de  
 formoterol, salmeterol, GSK-597901 GSK-159797, KUL-1248, TA-  
 2005 y QAB-149

De acuerdo a una modalidad de la invención, el  
 antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto  
 10 de la fórmula (I) y en particular es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-  
 xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-  
 15 carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano y el  $\beta$ 2 agonista es  
 formoterol, en particular fumarato de formoterol

De acuerdo a otra modalidad más de la invención, el  
 antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto  
 de la fórmula (I) y en particular (3R)-1-fenetil-3-(9H-  
 20 xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano, en la  
 forma de una sal que tiene un anión X, que es una anión  
 farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente  
 (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-  
 carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano) y el  $\beta$ 2 agonista es  
 25 salmeterol, en particular xinafoato de salmeterol

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 inhibidores de PDE4,

corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr-cinasa, inhibidores de la cinasa p38 y/o antagonistas del receptor de NK1

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y corticosteroides son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)thiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3(2H)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Supl 45) Extracto 2557) y los compuestos reclamados en las solicitudes de patente del PCT número WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de Patente Española número P200302613

Los ejemplos de los corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los  $\beta$ 2-agonistas son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort,

acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de 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, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato 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

Los ejemplos antagonistas de LTD4 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los  $\beta$ 2-agonistas, son tomelukast, ibudilast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de sodio del ácido 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,

39  
79

6-(2-ciclohexyletil)-[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  $\beta$ 2-agonistas son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolín-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 y  $\beta$ 2-agonistas son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(terbutil)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 y los  $\beta$ 2-agonistas son besilato de nelpitantium, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, lactona C-1 7-O-3 1 de la N-[3-(2-

80

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)-hidroxil]-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 y la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, en particular de los receptores de  $\beta$ 2-adrenérgicos. 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 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)

Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, el  $\beta$ 2-agonista y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones 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 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  $\beta$ 2-agonista adrenérgico para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un equipo de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos de M3 que es (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano), junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con un  $\beta$ 2-agonista 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  $\beta$ 2-agonista 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 de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y un  $\beta$ 2-agonista 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  $\beta$ 2-agonista 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 proceso para la producción de una composición farmacéutica como se define en la presente, caracterizada porque un  
5 antagonista de los receptores muscarínicos M3, un  $\beta$ 2-agonista y otros aditivos y/o portadores opcionales son mezclados y procesados mediante métodos conocidos per se

Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, el  $\beta$ 2-agonista  
10 y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que va a ser tratado, por ejemplo, oralmente (como jarabes, tabletas, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada,  
15 preparaciones de solución rápida, pastillas, etc ), tópicamente (como cremas, ungentos, lociones, rocíos nasales o aerosoles, etc ), mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc ) o mediante inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión,  
20 etc )

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia Todos los métodos  
25 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 el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es  
30 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 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 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 cacahuate y aceite de 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 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 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, 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 de 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

89

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

84  
90

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, haciéndose aquí referencia a los contenidos de las mismas.

Las composiciones de rocío o aspersion 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 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 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 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 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 ajustada en un accionador provisto con una pieza bucal

5            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  $\mu\text{m}$ , preferentemente 2-5  $\mu\text{m}$ . Las partículas que tienen un tamaño  
10 por arriba de 20  $\mu\text{m}$  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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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 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, unguento, loción o pasta, o están en la forma de un emplastro médico, parche o membrana.

Las proporciones en las cuales (a) el  $\beta 2$ -agonista 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  
5 están basadas en el compuesto (b) expresado como bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano y las bases libres de los  $\beta$ 2-agonistas, salmeterol y formoterol, que son particularmente preferidos de acuerdo a la invención

10 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  
15 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
20 azoniabíciclo[2 2 2]octano y el roflumilast están presentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000  $\mu$ g, preferentemente de 10 a 2000  $\mu$ g, más preferentemente de 15 a 1000  $\mu$ m, mejor aún de 20 a 800  $\mu$ g por dosis simple

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la  
25 invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano como (b) y el fumarato de formoterol es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a

G4  
94

1000 µg del bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano y de 2 5 a 30 µg del fumarato de formoterol

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias  
5 activas de acuerdo a la invención pueden contener el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano y (a) en el caso del salmeterol, en una proporción en peso de (b) (a) en el intervalo de aproximadamente 1 30 a 400 1, preferentemente 1 25 a 200 1,  
10 preferentemente 1 20 a 100 1, más preferentemente de 1 15 a 50 1

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención contienen las combinaciones de (a) y (b) son usualmente administradas de modo que el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-  
15 azoniabicyclo[2 2 2]octano y el salmeterol, están presentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000 µg, preferentemente de 10 a 2000 µg, más preferentemente de 15 a 12000 µg, aún más preferentemente de 20 a 800 µg por dosis simple

20 Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano como (b) y el xinafoato de salmeterol se utiliza como (a), las composiciones de acuerdo  
25 a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 µg del bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano y de 15 a 300 µg de xinafoato de salmeterol

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  
5 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  
10 administrados una o dos veces al día

Se contempla que todos los agentes activos podrían 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  
15 día O en otro escenario, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados dos veces al día y el otro una vez al 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  
20 ingredientes activos podrían ser tomados conjuntamente al mismo tiempo Preferentemente, al menos dos y preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser administrados como una mezcla

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo  
25 a la invención son preferentemente administradas en la forma de composiciones para inhalación distribuidas con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, no obstante, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral Aquí, la aplicación de las composiciones  
30 inhaladas ejemplifica la forma de aplicación preferida,

97  
97

especialmente en la terapia de las enfermedades obstructivas de los pulmones, o para el tratamiento del asma

Las siguientes formas de preparacion son citadas como ejemplos de formulacion

5

Ejemplo 1

10

| Ingrediente                                                                        | Cantidad en µg |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano | 100            |
| Formoterol                                                                         | 10             |
| Lactosa                                                                            | 2 500          |

15

Ejemplo 2

20

| Ingrediente                                                                        | Cantidad en µg |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano | 100            |
| Salmeterol                                                                         | 25             |
| Lactosa                                                                            | 2 500          |

25 Actividad Farmacológica

Las composiciones anteriores son ejemplos específicos de modalidades preferidas de la invención, en donde un antagonista de M3 de la formula (I) es combinado un un β2-agonista Estas nuevas combinaciones presentan las 30 ventajas terapeuticas significativas con respecto a las

combinaciones de los antagonistas M3 y un  $\beta$ 2-agonista conocido en la técnica

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de la fórmula (I) con un  $\beta$ 2-agonista, tal como salmeterol o formoterol, produce significativa y consistentemente menos efectos colaterales cardiacos, tales como taquicardia, que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropium con salmeterol y formoterol

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

#### **Materiales y Métodos**

Tres perros Beagle machos que pesaban 16-19 Kg del "Centre d'Élevage du domaine des Souches" (CEDS, Mezilles, Francia) fueron alojados en condiciones estándares de temperatura, humedad y ciclos de luz. Los animales fueron alimentados con croquetas estándares de laboratorio y agua a libitum

Los animales se sometieron a ayunas por aproximadamente 18 horas con agua libitum antes del experimento. Cada perro fue sacado de su jaula, pesado y llevado a la habitación donde se realizó el experimento, por medio de un restrictor de juego de eslinga

La vena cefálica izquierda fue canulada para administrar la sustancia de prueba, y las guías superficiales

del electrocardiógrafo para registrar los ECG (y para calcular el ritmo cardiaco) fueron acopladas al animal

Cada perro recibió todos los tratamientos (o el vehículo, por ejemplo, solución salina a 0.9%) con un periodo de lavado de 6 días como mínimo. Las combinaciones o el vehículo fueron administrados en un volumen total de 0.5 ml/kg, en perfusión de 3 minutos. Los efectos sobre el ritmo cardiaco fueron evaluados y el final de la administración, y cada 15 minutos hasta la 5 horas después de la administración por medio de un sistema de adquisición de datos basado en computadora MP100WSW (Biopac Systems, Inc Santa Barbara, EUA) provisto con el programa AcqKnowledge III (versión 3.5.3)

### Resultados

Se realizó un experimento preliminar para estudiar los efectos del bromuro de 3(R)-(2-hidroxí-2,2-ditien-2-ilacetoxí)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (subsecuentemente llamado compuesto 1), el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboníloxí)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (subsecuentemente llamado compuesto 2) tiotropium, salmeterol y formoterol sobre el ritmo cardiaco, con el fin de identificar las dosis más apropiadas (por ejemplo, aquellas que producen incremento submáximos en el ritmo cardiaco) para ser administrados en combinación (datos no mostrados). Las dosis seleccionadas fueron las siguientes:

- Compuesto 1 10 y 100 µg/kg
- Compuesto 2 100 µg/kg
- Tiotropium 10 µg/kg
- Salmeterol 3 µg/kg

- Formoterol 0.3 µg/kg

Se estudiaron las siguientes combinaciones

- Compuesto 1 a 10 µg/kg más formoterol a 0.3 µg/kg
- Compuesto 1 a 10 µg/kg más salmeterol a 0.3 µg/kg
- 5 • Compuesto 1 a 100 µg/kg más salmeterol a 0.3 µg/kg
- Compuesto 2 a 100 µg/kg más salmeterol a 0.3 µg/kg
- Tiotropium a 10 µg/kg más formoterol a 0.3 µg/kg
- Tiotropium a 10 µg/kg más salmeterol a 0.3 µg/kg

Para cada tratamiento, fueron también medidos el  
10 incremento máximo en el ritmo cardiaco y el tiempo  
transcurrido antes de que este efecto cronotrópico máximo  
declinara hasta 50% ( $t_{50\%}$ )

TABLA 1

| 5  | Tratamiento                                                               | Ritmo<br>cardiaco<br>maximo<br>(latidos/<br>minuto) | Duracion<br>del efecto<br>- $t_{50\%}$<br>(min) |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|    |                                                                           |                                                     |                                                 |
| 10 | Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$ +<br>Formoterol a 0.3 $\mu\text{g/kg}$  | 166 $\pm$ 11                                        | 40 $\pm$ 18 (a)                                 |
|    | Tiotropium a 10 $\mu\text{g/kg}$ +<br>Formoterol a 0.3 $\mu\text{g/kg}$   | 206 $\pm$ 18                                        | 155 $\pm$ 26                                    |
|    | Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$ +<br>Salmeterol a 0.3 $\mu\text{g/kg}$  | 157 $\pm$ 14                                        | 25 $\pm$ 10 (b)                                 |
| 15 | Compuesto 1 a 100 $\mu\text{g/kg}$ +<br>Salmeterol a 0.3 $\mu\text{g/kg}$ | 214 $\pm$ 25                                        | 65 $\pm$ 18 (c)                                 |
|    | Compuesto 2 a 100 $\mu\text{g/kg}$ +<br>Salmeterol a 0.3 $\mu\text{g/kg}$ | 227 $\pm$ 15                                        | 35 $\pm$ 5 (b)                                  |
| 20 | Tiotropium a 10 $\mu\text{g/kg}$ +<br>Salmeterol a 0.3 $\mu\text{g/kg}$   | 206 $\pm$ 14                                        | 130 $\pm$ 10                                    |

El analisis estadistico utilizando la prueba de analisis de varianza (ANDEVA) de una sola via con la post-prueba de Newman-Keuls de los datos resumidos en la Tabla 1, muestra que no existen diferencias entre los efectos maximos sobre el ritmo cardiaco y que la duracion del efecto de (a) es diferente del tiotropium mas el formoterol  $p < 0.01$ , (b), es diferente de tiotropium mas salmeterol  $p < 0.01$ , (c) es diferente de tiotropium mas salmeterol  $p < 0.05$

Los resultados resumidos en la Tabla 1 y en las

Figuras 1 a 4 muestran los siguientes efectos

La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más formoterol produjo un incremento más pequeño en el ritmo cardiaco que el tiotropium más formoterol, aunque la  
5 diferencia no es estadísticamente significativa (Figura 1)

Los efectos cronotrópicos promovidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más el formoterol cayeron a valores menores de 50% del incremento máximo a  $40 \pm 18$  minutos, mientras que el tiotropium más el formoterol requirieron  $155$   
10  $\pm 26$  minutos para hacerlo así. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 1)

La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más el salmeterol también produjo un incremento más pequeño en el ritmo cardiaco que el tiotropium más el salmeterol. La  
15 diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 2)

Los efectos cronotrópicos promovidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más el salmeterol cayeron a valores debajo de 50% del incremento máximo a  $25 \pm 10$  minutos, mientras que el tiotropium más el salmeterol requirieron  $130$   
20  $\pm 10$  minutos para hacerlo así. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 2)

La combinación del compuesto 1 a una dosis más alta (100 µg/kg) más salmeterol produjeron un efecto taquicárdico máximo únicamente ligeramente mayor que aquel promovido por  
25 la combinación de tiotropium a una dosis 10 veces menos más salmeterol. Esta pequeña diferencia no alcanzó significancia estadística (Figura 3)

La duración del efecto cronotrópico producido por una combinación del compuesto 1 en esta alta dosis de 100

µg/kg más el salmeterol es nuevamente estadísticamente más corta ( $t_{50\%} = 65 \pm 18$  minutos) que aquella producida por la combinación de tiotropium a una dosis 10 veces más pequeña (10 µg/kg) más el salmeterol ( $t_{50\%} = 130 \pm 10$  minutos) (Figura 5 3)

Como en el caso del compuesto 1, cuando el compuesto 2 fue administrado a la alta dosis de 100 µg/kg en combinación con el salmeterol, el efecto taquicárdico máximo fue ligeramente mayor de aquel producido por la combinación del tiotropium a una dosis 10 veces más pequeña más salmeterol. Y también, como en el caso del compuesto 1, esta pequeña diferencia no alcanzó significancia estadística (Figura 4)

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

Estos resultados demuestran que la combinación de los antagonistas de M3 de la invención con LABA induce menos efectos colaterales cardiacos que la combinación de los antagonistas comerciales de M3, como el tiotropium, con LABA

En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, las cuales los hacen particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes, incluyendo aquellos que tienen una condición cardiaca subyacente

#### BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra los efectos en el curso del tiempo sobre el ritmo cardiaco de las combinaciones de 0 3 5 µg/kg del formoterol ya sea con 10 µg/kg del compuesto 1 ó 10 µg/kg del tiotropium Son también mostrados como una referencia los efectos de un vehículo

La figura 2 muestra los efectos en el curso de tiempo sobre el ritmo cardiaco de las combinaciones de 0 3 10 µg/kg del salmeterol ya sea con 10 µg/kg del compuesto 1 ó 10 µg/kg del tiotropium Son también mostrados como una referencia los efectos de un vehículo

La figura 3 muestra los efectos en el curso de tiempo sobre el ritmo cardiaco de las combinaciones de 0 3 15 µg/kg del salmeterol ya sea con 100 µg/kg del compuesto 1 ó 10 µg/kg del tiotropium Son también mostrados como una referencia los efectos de un vehículo

La figura 4 muestra los efectos en el curso de tiempo sobre el ritmo cardiaco de las combinaciones de 0 3 20 µg/kg del salmeterol ya sea con 100 µg/kg del compuesto 2 ó 10 µg/kg del tiotropium Son también mostrados como una referencia los efectos de un vehículo

**REIVINDICACIONES**

1 Una combinación, caracterizada porque  
comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los  
5 receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-  
xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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

2 Una combinación de conformidad con la  
10 reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del  
receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-  
(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2 2 2]octano,

3 Una combinación de conformidad con cualquiera  
de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque los  
15 ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una  
composición farmacéutica simple

4 Un producto, caracterizado porque comprende  
(a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores  
muscarínicos M3 como se define de conformidad con la  
20 reivindicación 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  
25 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  
 $\beta$ 2-agonista para el tratamiento de un paciente que sufre de o  
30 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 con la reivindicación 1 ó 2, y (a) un  
5  $\beta$ 2-agonista 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 M3 de conformidad con la reivindicación 1 ó 2,  
10 para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un  $\beta$ 2-agonista para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente

8 El uso de (a) un  $\beta$ 2-agonista para la  
15 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  
20 antagonismo M3 en un paciente

9 El uso de (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de un medicamento, para el uso simultáneo,  
25 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 que sufre de o es susceptible a una enfermedad o condición  
30 respiratoria que responde al antagonismo M3, caracterizado el

(107)

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 ó 2, y (a) un  $\beta$ 2-agonista

11 Un método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el paciente sufre de una condición cardíaca pre-existente, o una condición que podría ser agravada por taquicardia

10 12 El producto de conformidad con la reivindicación 4, el equipo de partes de conformidad con la reivindicación 5, el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, o el método de conformidad con las reivindicaciones 10 a 11, caracterizado porque la enfermedad  
15 respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

13 La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el  $\beta$ 2-agonista se  
20 selecciona del grupo que comprende arformoterol, bambuterol, bitoterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nolomírol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimeterol, salbutamol,  
25 salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-15797U, KUL-1248, TA-2005, y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido  
30 farmacológicamente compatibles

14 La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el  $\beta$ 2-agonista se selecciona del grupo que comprende formoterol, salmeterol y QAB-149, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles

15 La combinación, producto, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el  $\beta$ 2-agonista es fumarato de formoterol

16 La combinación, equipo de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el  $\beta$ 2-agonista es xinafoato de salmeterol

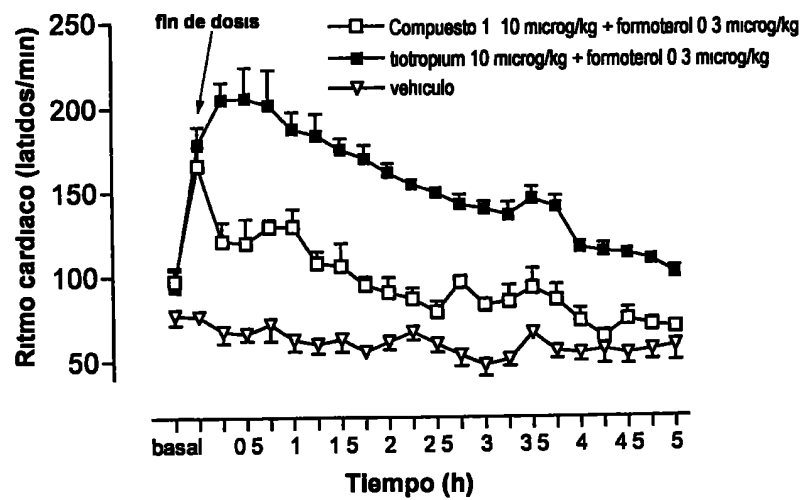
17 La combinación, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el producto de conformidad con la reivindicación 4, el equipo de partes de conformidad con la reivindicación 5 o el paquete de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque tal combinación, producto, equipo de partes o paquete comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial

18 La combinación, producto, equipo de partes o paquete de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el compuesto activo (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides

**RESUMEN DE LA INVENCION**

Se describe una composición que comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista, y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-  
5 carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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

Figura 1

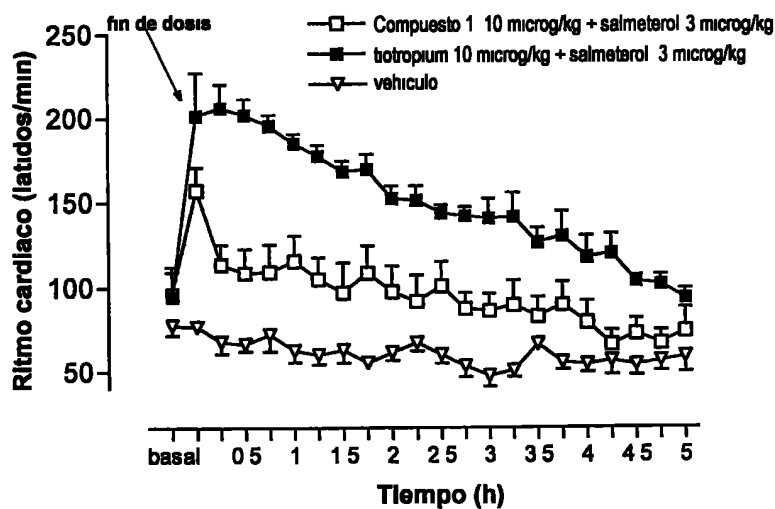


N = 3 Analisis estadístico ANDEVA de una sola via con post-prueba de Newman Keuls  
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehiculo y entre los tratamientos (p<0.001)

1/4

AF

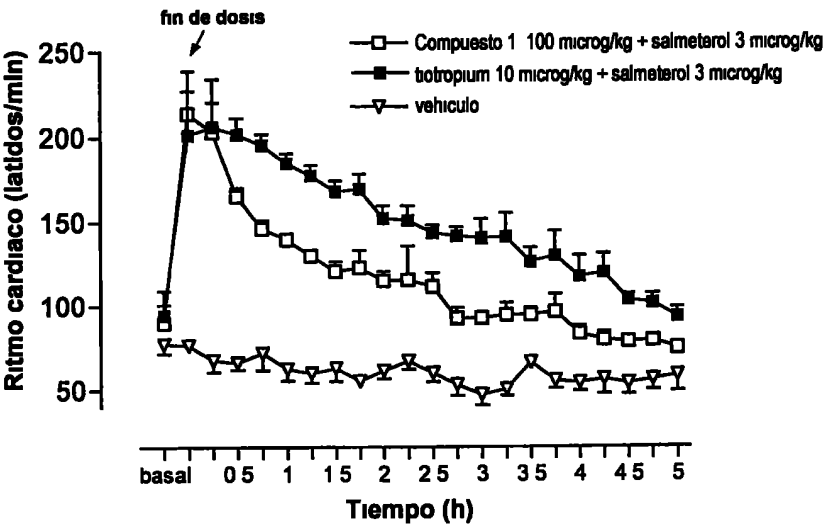
Figura 2



N = 3 Analisis estadístico ANDEVA de una sola via con post prueba de Newman Keuls  
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos (p<0.001)

111

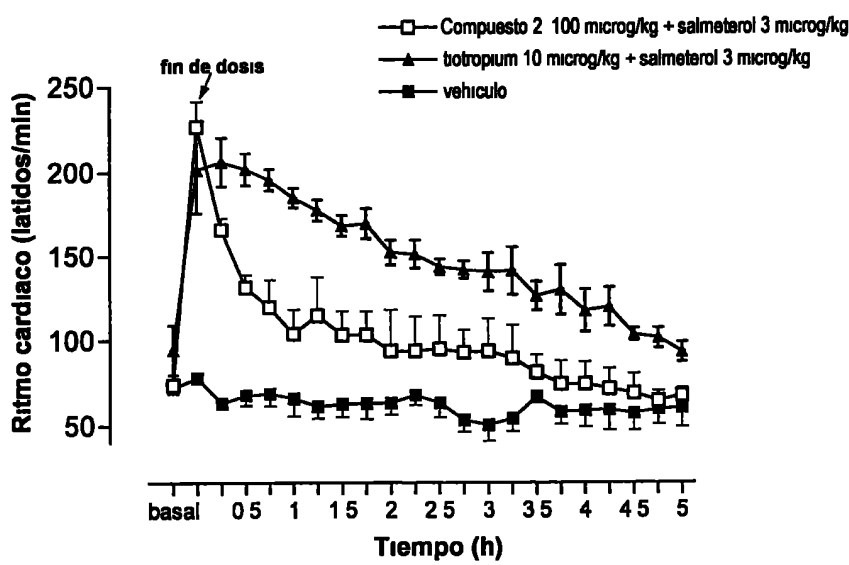
Figura 3



N = 3 Analisis estadístico ANDEVA de una sola via con post prueba de Newman Keuls  
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehiculo y entre los tratamientos (p<0.001)

12

Figura 4



N = 3 Analisis estadístico ANDEVA de una sola via con post prueba de Newman Keuls  
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehiculo y entre los tratamientos (p<0.001)

4/4

JP

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                      |                                                                                                 |                                                         |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>N 94795 RCS | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below |                                                         |
| International application No<br>PCT/EP2005/005837    | International filing date (day/month/year)<br>31/05/2005                                        | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>31/05/2004 |
| Applicant<br><br>ALMIRALL PRODESFARMA S A            |                                                                                                 |                                                         |

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/005837

115 215

## A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C 7 A61K45/00 A61K31/439 A61K31/167 A61K31/137 A61P11/00  
A61P11/06 A61P11/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practical search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages                                                                              | Relevant to claim No |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| X          | WO 01/04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ,<br>BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES), FERNANDEZ<br>FO) 18 January 2001 (2001-01-18)                                    | 1-12                 |
| Y          | page 1, lines 1-21, claims 1,20,33-35,<br>example 129                                                                                                        | 1-17                 |
| X          | WO 03/087094 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ,<br>FERNANDEZ FORNER MARIA DOLORS (ES), PRAT<br>QUI) 23 October 2003 (2003-10-23)                                   | 1-12,17              |
| Y          | page 1, lines 14-31, claims 1,32,33                                                                                                                          | 1-17                 |
| Y          | WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>, NAGEL JUERGEN (DE), SCHMELZER CHRISTEL<br>( ) 16 May 2002 (2002-05-16)<br>cited in the application<br>claims | 1-17                 |
|            | -/-                                                                                                                                                          |                      |



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

## \* Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure use exhibition or other means
- \*P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X\* document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y\* document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2005

Date of mailing of the international search report

04/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005837 117

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2005/005837

118 X8

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

|                                                                                                                                                     |                                                                                |                                                                                                                                                                                    |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <div>PC</div> <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div>                                                                           |                                                                                | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>EXTRACTO PARA PUBLICACION</div> <div>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</div> |                           |
| (21) N° de solicitud 06121212                                                                                                                       |                                                                                | (51) Int Cl A61K 45/00                                                                                                                                                             |                           |
| 22) Fecha de solicitud 30/11/2006                                                                                                                   |                                                                                | (71) Solicitante(s) ALMIRALL PRODESFARMA S A                                                                                                                                       |                           |
| (30) Prioridad                                                                                                                                      | (31) P200401312<br>PCT/GB2005/001989<br>PCT/GB2005/000740<br>PCT/GB2005/000722 | (32) 31/05/04<br>24/02/05<br>25/02/05<br>25/02/05                                                                                                                                  | (33) ES<br>EP<br>GB<br>GB |
|                                                                                                                                                     |                                                                                | (72) Inventor(es) JORDI GRAS ESCARDO<br>Y OTROS                                                                                                                                    |                           |
|                                                                                                                                                     |                                                                                | (74) Apoderado EMILIO FERRERO                                                                                                                                                      |                           |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional 31/12/2006                                                                                                   |                                                                                | (87) Publicación internacional                                                                                                                                                     |                           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud 31/05/2005<br>No de solicitud PCT/EP2005/005837 |                                                                                | Fecha 08/12/2005<br>N° publicación WO 2005/115483 A1                                                                                                                               |                           |
| (54) Título COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS                                                     |                                                                                |                                                                                                                                                                                    |                           |

Reivindicacion(es)

- 1 Una combinacion, caracterizada porque comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anion X, que es un anion farmacauticamente aceptable de un acido mono- o polivalente
- 2 Una combinacion de conformidad con la reivindicacion 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarinico M3 (b) es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano,
- 3 Una combinacion de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composicion farmaceutica simple
- 4 Un producto, caracterizado porque comprende (a) un  $\beta$ 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 como se define de conformidad con la reivindicacion 1 o 2, como una preparacion combinada para el uso simultaneo, 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 muscarinicos M3 como se define de conformidad con la reivindicacion 1 ó 2, junto con las instrucciones para el uso simultaneo, concurrente, separado o secuencial en combinacion con (a) un  $\beta$ 2-agonista para el tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3

120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT . 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 06 - 89,324  
FECHA . NOVIEMBRE 21 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad 06-121212-00000-0000  
Fec 2006-11-20 17 42 44 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tte 11 PATENTEYII  
Sre 376 FASENACIONAL  
Act 411 PRESENTACION F8806 120

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 59936392 | 21/11/2006 | 33,115,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       | 1              |
|      |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000 00     |
|      |             | TOTAL                             | \$ 463,000 00  |

SOM. CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE . \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No \_\_\_\_\_

COLO 11194 841 016 7



121

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Nov. 30/06.

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador 3 82 08 40  
Fax 350 52 20  
E-mail [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogota, D C , Colombia

122

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

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

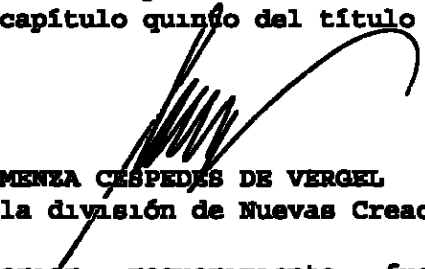
|                   |                                   |                          |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>REFERENCIA</b> | <b>Radicación No</b>              | <b>6 121212</b>          |
|                   | <b>Solicitud internacional</b>    | <b>PCT/EP2005/005837</b> |
|                   | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>31/12/2006</b>        |
|                   | <b>Trámite</b>                    | <b>11</b>                |
|                   | <b>Evento</b>                     | <b>378</b>               |
|                   | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>               |
|                   | <b>Oficio No</b>                  | <b>1494</b>              |

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

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

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

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

  
**ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL**  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007 lerazo