

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121216- -00012-0000

Fecha: 2011-10-10 17:01:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 72

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06121216
Asunto : Solicitud de patente para: **COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE DPE-4 Y UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 EL CUAL ES (3R)-2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-CARBONILOXI)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO**
Solicitante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K 031/137, A61K 031/167, A61K 031/439, A61K 045/000, A61P 011/000, A61P 011/006, A61P 011/008
Fecha solicitud : 30 de noviembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **8921** notificado por fijación en lista del 03 de junio de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 26 de agosto de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **8921**.

3. Mediante oficio No. **8921** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

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

3.2 Determinación del estado de la técnica

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

4. Respuesta a las objeciones

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

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

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

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

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

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

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

4.2 Presentación de una solicitud divisional

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

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

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

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

6. ANEXOS

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

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-06734-845-009-8
COLO-06734-841-014-2
COLO-11194-841-013-4
JMS\JMS\ID-202458\WPCL6734
No. M-2011-202458\JMS

366



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

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

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

Domicilio Barcelona,
España

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 06.121.216

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las

objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que

el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

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

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

☐ Poderes, si fuere el caso

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

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

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: Luz Clemencia De Paez

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

JMS



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE: ☐ Conversión.☒ División☐ Fusión		
☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 CONVERSIÓN Expediente No: De: A:	5 DIVISIÓN Expediente No: <u>06.121.216</u> No. de Divisionales: <u>1</u>	6 FUSIÓN Expediente No: Expediente No:
7 Comprobante de pago No.: <u>11-0099138</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0094763</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0094764</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0099095</u> Fecha: <u>07 de octubre de 2011</u> Fecha: <u>27 de septiembre de 2011</u> Fecha: <u>27 de septiembre de 2011</u> Fecha: <u>07 de octubre de 2011</u>		

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

JMS

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 06.121.216. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **8921** notificado por fijación en lista del 03 de junio de 2011. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 30 de noviembre de 2006 y las prioridades que allí se reivindican del 31 de mayo de 2004, 24 de febrero de 2005 y 25 de febrero de 2005.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 06.121.216.

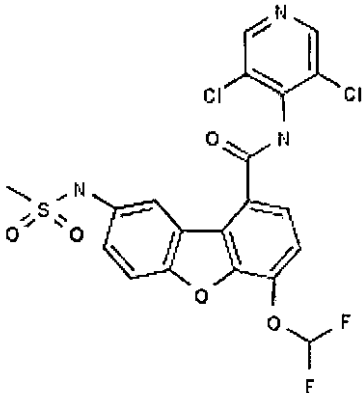
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica apropiada para administración tópica en el pulmón, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 el cual es seleccionado del grupo que comprende 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast) y N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido) dibenzo[b,d] furan-1-carboxamida (oglemilast), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (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 y en la cual la proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1.
2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast).



Search Results 1

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



Oglemilast

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

Organization

Forest

Glenmark Pharmaceuticals (Originator)

Teijin Pharma

Product Summary

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

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE:		
☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión		
☐ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☒ Otro ☒ Cual ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ☐ Número <u>35.456.344</u> T.P. <u>23.555</u>
4 CONVERSIÓN Expediente No: _____ De: _____ A: _____	5 DIVISIÓN Expediente No: <u>06.121.216</u> No. de Divisionales: <u>1</u>	6 FUSIÓN Expediente No: _____ Expediente No: _____
7 Comprobante de pago No.: <u>11-0099138</u> Fecha: <u>07 de octubre de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0094763</u> Fecha: <u>27 de septiembre de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0094764</u> Fecha: <u>27 de septiembre de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0099095</u> Fecha: <u>07 de octubre de 2011</u>		

8

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por 571.000.00
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$189.000.00.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE:LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**FIRMA:**Luz Clemencia De Paéz

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

JMS

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 06.121.216. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **8921** notificado por fijación en lista del 03 de junio de 2011. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 30 de noviembre de 2006 y las prioridades que allí se reivindican del 31 de mayo de 2004, 24 de febrero de 2005 y 25 de febrero de 2005.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 06.121.216.

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

188

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

REPRESENTACION Y PODER

La que suscribe, LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

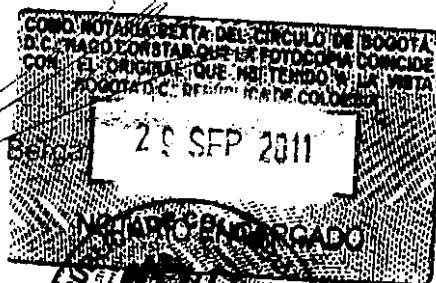
sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

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

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

Pío Orviz Pedro Berra
Apoderados

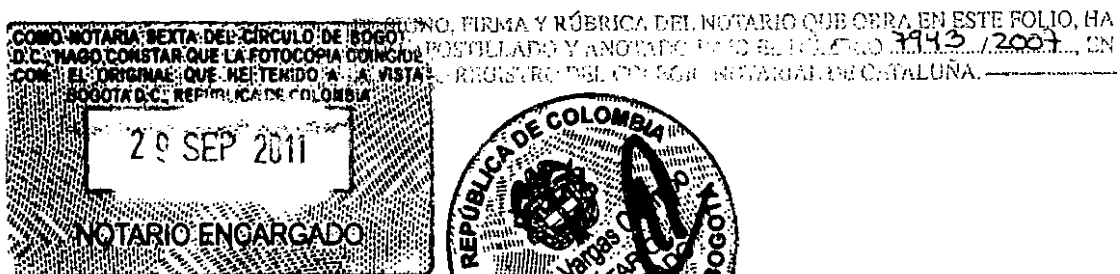


Legalización Consular

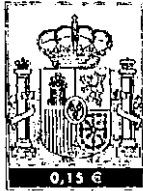
LEGITIMACION: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, doy fe:-- Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento,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



[Handwritten signature]



7R8634233



10/2006

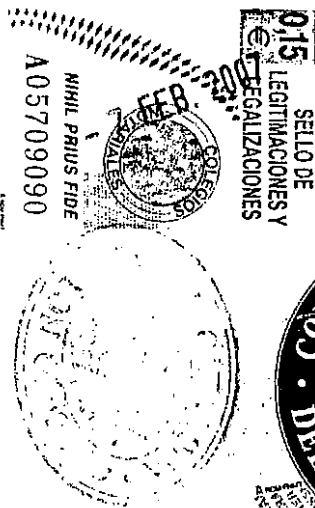
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

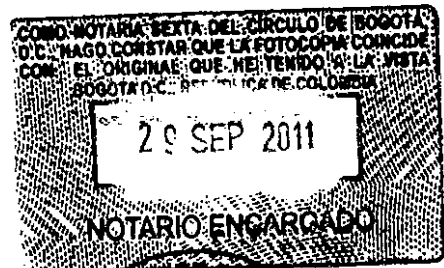
1. País **ESPAÑA**-----
- El presente documento público-----
2. ha sido firmado por D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pío Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de poder, en representación de Laboratorios Almirall, S.A.,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

CERTIFICADO

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



Antoni Bosch i Carrera
Censor Segundo



CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

Poder conferido el : 23/01/2007

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

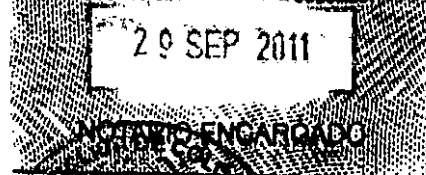
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C. C. CONSTA NOTARÍA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. PERÚ 12 DE SEPTIEMBRE DE 2011



Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS E
INHIBIDORES DE PDE4

CAMPO DE LA INVENCION

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

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

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

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

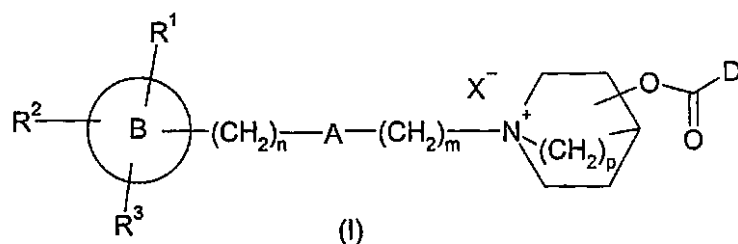
colaterales de la medicación. De este modo, la combinación puede ser formulada de modo que cada ingrediente activo esté presente a una concentración que sea subclínica en células diferentes de las células en células objetivo. No obstante, la combinación es terapéuticamente efectiva en células objetivo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

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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

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

25



en donde:

B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromático de 5 a 10

miembros que contiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo;

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

n es un número entero de 0 a 4;

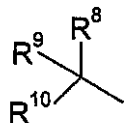
A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, o $-NR^6-$, en donde R^6 y R^7 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado, o R^6 y R^7 conjuntamente forman un anillo alicíclico;

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

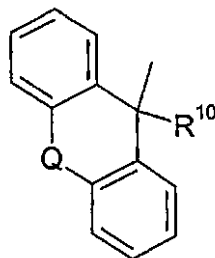
p es un número entero de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;

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

i)

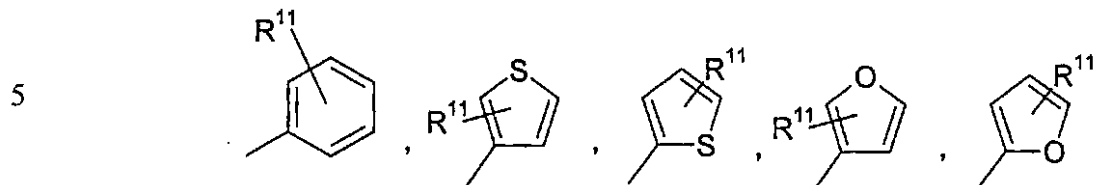


ii)

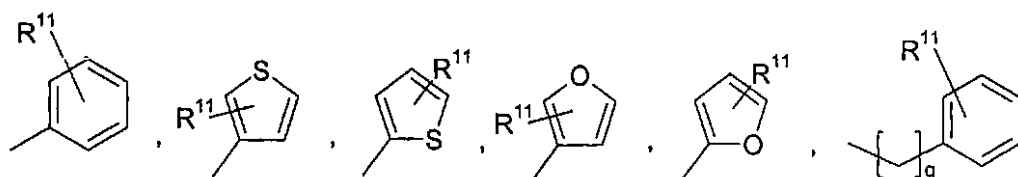


en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo o un grupo $-CH_2OH$;

R^8 representa



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



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

20 grupos alquilo inferior lineales o ramificados

y Q representa un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$; y

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

25

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descritos anteriormente, que pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos,

30 incluyen todos los posibles estereoisómeros. Los isómeros

simples y mezclas de los isómeros caen dentro del alcance de la presente invención.

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

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

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

Los grupos alcoxi mencionados en la presente son típicamente grupos alcoxi inferior, es decir grupos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, la cadena de hidrocarburo es ramificada

o lineal. Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

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

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

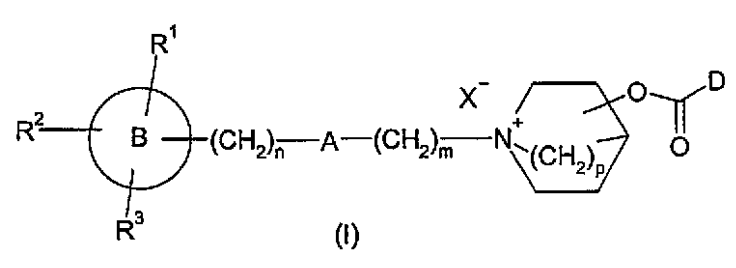
Un grupo heterocíclico o heteroaromático mencionado en la presente es típicamente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6, ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos está presente, preferentemente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

piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, 5 quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.

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

10 Los ejemplos de aniones farmacéuticamente aceptables de los ácidos mono o polivalentes son los aniones derivados de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como el ácido 15 metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. Además, pueden ser utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

Preferentemente, los antagonistas de M3 de acuerdo 20 a la presente invención son aquellos que tienen la fórmula (I)

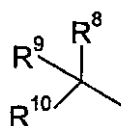


en donde:

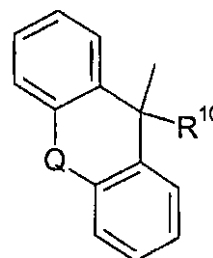
- B es un anillo de fenilo, un grupo heteroaromático de 4 a 8 átomos de carbono que tiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo o 30 bifenilo;

- R^1 , R^2 y R^3 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, o un grupo fenilo, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^4R^5-$, $NHCOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^4$ o $-CF_3$, o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o alcoxi, en donde R^4 y R^5 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o conjuntamente forman un anillo alicíclico; o R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico.
- n es un número entero de 0 a 4;
- A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH=CR^6-$, $-CR^6=CH-$, $-CR^6R^7$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, o $-NR^6-$, en donde R^6 y R^7 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado, o R^6 y R^7 conjuntamente forman un anillo alicíclico;
- m es un número entero de 0 a 8 con la condición de que cuando $m = 0$, A no sea $-CH_2-$;
- p es un número entero de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos asimétricos;
- D representa un grupo de la fórmula i) o ii):

i)



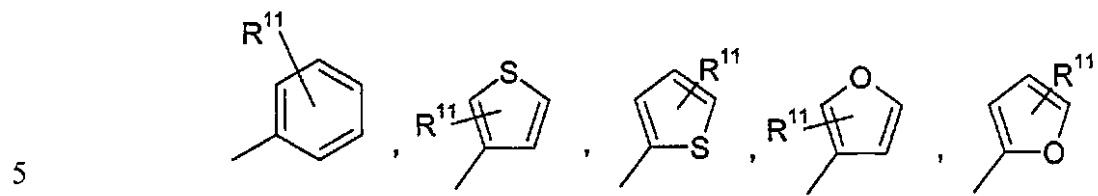
ii)



en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo

hidroxilo o metilo; y

R⁸ y R⁹ cada uno representan independientemente

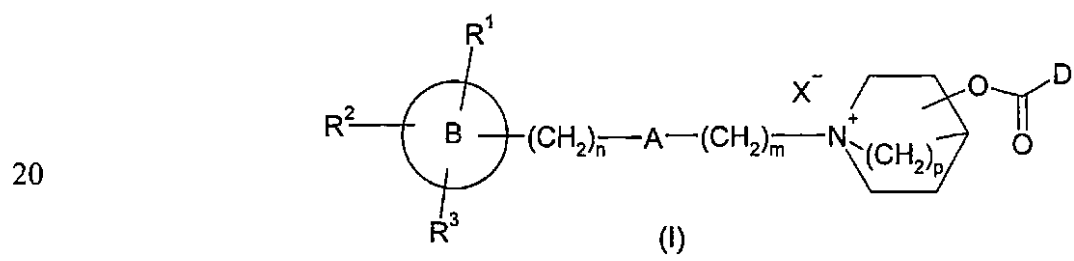


en donde R¹¹ representan un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, y Q representa un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- o -CH=CH-; y

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

Una modalidad preferida de la presente invención es

15 una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I)



en donde:

B representa un grupo fenilo;

R¹, R² y R³ representan un átomo de hidrógeno

25 m es un número entero de 1 a 3;

n es cero;

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

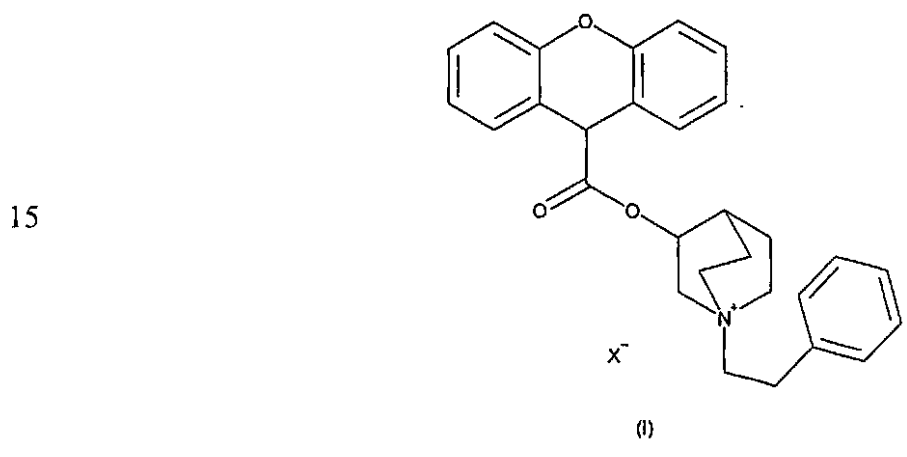
p es un número entero de 1 a 2; la sustitución en el anillo azoniabíciclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4,

30 incluyendo todas las posibles configuraciones de los carbonos

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

5 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
10 acuerdo a la presente invención son aquellos que tienen la fórmula (I):

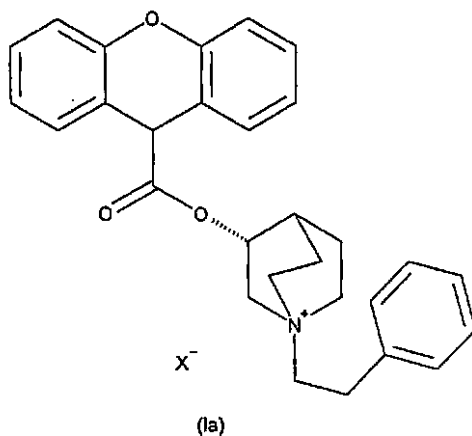


en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable o
20 un ácido mono- o polivalente
opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

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

De interés particular de acuerdo a la invención,
30 son los enantiómeros de la fórmula Ia

5



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

10

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

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

Se prefiere especialmente que uno del bromuro de
20 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
25 como un antagonista de M3 de la invención.

La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores
30 muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-

carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente. Típicamente, el antagonista de los receptores muscarínicos de M3 es el
5 bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

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

10 Para evitar dudas, la fórmula descrita anteriormente en el término (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano se entiende que abarca las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo, en solución acuosa. Las
15 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
20 diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

También se proporciona un producto que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular
25 un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-
30 1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano) como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal. Típicamente el producto es para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

La presente invención proporciona además el uso de (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (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) 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 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-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) para la preparación de un medicamento para el uso simultáneo, concurrente, separado o

secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

También se proporciona el uso de (a) un inhibidor
5 de PDE4 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
10 secuencial con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un
15 ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano).

La invención también proporciona el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula
20 (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el
25 bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[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,
30 concurrente, separada, o secuencial con (a) un inhibidor de

PDE4.

La presente invención proporciona además un método 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 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 (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), y (a) un inhibidor de PDE4.

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

Preferentemente, el paciente es un humano.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (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-

azoniabicciclo[2.2.2]octano) en asociación con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un kit de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I), y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[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-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

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-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

Se proporciona además una combinación, un producto,

kit de partes o paquete como se describe anteriormente, en donde tal combinación, producto, kit de partes o paquete comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) el agonista de β_2 , (b) corticosteorides, (c) antagonistas de leucotrieno D₄, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de la cinasa p38, y (f) agonistas del receptor de NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial. Típicamente el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) agonista β_2 y (b) corticosteroides.

En una modalidad de la presente invención es que la combinación, el producto, el kit 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-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la 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-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor de PDE4 como los compuestos activos únicos.

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-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la 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-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un inhibidor

de PDE4 sin ningún otro compuesto activo, 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 animal.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que van a ser utilizados en las combinaciones de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+) -4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, Celgene), MN-001 (ejemplo, Kyorin), KW-4490 (ejemplo, Kyowa Hakko), dimaleato de benafentrina, zardaverina, tolafentrina, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, 4-(3-clorofenil)-1,7-dietilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarboxamido]piridin-1-óxido, NIK-616 (ejemplo, Nikken Chemicals), CDC-998 (ejemplo, Celgene), Project PDE4 (ejemplo, Celltech), EHT-0202 (ejemplo, ExonHit Therapeutics), 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona, ND-1251 (ejemplo, Neuro3d), GRC-3886 (ejemplo, Glenmark

Pharmaceuticals), Atizoram, Pumafentrina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, clorhidrato de 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]piridin-2-il]-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-ona, 1-etil-8-metoxi-3-metil-5-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-4(5H)-ona, 4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-3-carboxamida, hidroxipumafentrina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/.

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

Los inhibidores de PDE4 todavía más preferidos bajo la presente invención son: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, enprofilina, arifilina y los compuestos ejemplificados en las

solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/. Los inhibidores de PDE4 más preferidos son cilomilast, roflumilast, denbufilina, tetomilast y los compuestos ejemplificados en las solicitudes
5 de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/, en especial cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast, más preferentemente roflumilast y cilomilast.

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

Para ciertos compuestos componentes, las sales por
25 adición de ácido pueden ser formadas mediante el tratamiento de los compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrohaluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato,
30 nitrato, fosfato, etc.; y alquil- y monoarilsulfonatos tales

como etansulfonato, toluensulfonato, y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

5 En consecuencia, las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos componentes de la presente invención incluyen, pero no están limitados a: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, 10 butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (del ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, 15 glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, 20 monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, y ftalato.

Los ejemplos particularmente preferidos de las 25 sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables de los inhibidores de PDE4 son las sales farmacéuticamente aceptables que son seleccionadas de entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido 30 fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico,

ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftalen-carboxílico o ácido maleico. Si se desea, pueden ser también utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados para preparar las sales de los inhibidores de PDE4.

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

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
15 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)-
20 1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast. Aún más preferida es la combinación (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-
25 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-
30 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) con cilomilast y la combinación de

azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

5 azoniabicciclo[2.2.2]octano) con roflumilast.

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
10 que es (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

15 azoniabicciclo[2.2.2]octano) con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina y tetomilast.

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

De acuerdo a una modalidad de la invención, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto
30 de la fórmula (I) y en particular (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 el inhibidor de PDE4 es roflumilast.

De acuerdo a otra modalidad 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-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 el inhibidor de PDE4 es cilomilast.

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

Los agonistas β_2 preferidos para ser utilizados en las combinaciones de la invención son:

arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol,

sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-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-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-ter-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol opcionalmente en la forma de su racemato, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los inhibidores de PDE4 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 inhibidores de PDE4, 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,

6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reclamados en la solicitud de patente del PCT/EP03/12581.

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

Los ejemplos de inhibidores de la cinasa p38 adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 e inhibidores de PDE4 son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(ter-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst PII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

Los ejemplos de antagonistas adecuados del receptor de NK1 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 e inhibidores de PDE4 son besilato de nelpitantium, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, lactona C-1.7-O-3.1 de la N-[3-(2-

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

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

Los ejemplos preferidos de tales trastornos son 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, los
5 inhibidores de PDE4 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
10 ruta.

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

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende un antagonista de
20 los receptores muscarínicos de M3 que es (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (en particular el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano), junto con las
25 instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

30 En otra modalidad más, la presente invención

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

En otra modalidad, la presente invención consiste de un paquete que comprende un antagonista del receptores muscarínicos M3 de la fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es (3R)-1-
10 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-
15 azoniabicyclo[2.2.2]octano) y un inhibidor de PDE4 para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

En una modalidad preferida de la invención, los
20 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
25 de la invención y el inhibidor de PDE4 están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de distribución común.

En un aspecto, la invención proporciona una
30 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
5 como se define en la presente, caracterizada porque un antagonista de los receptores muscarínicos M3, un inhibidor de PDE4 y otros aditivos y/o portadores opcionales son mezclados y procesados mediante métodos conocidos per se.

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

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

necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

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

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

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

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

surfactantes o agentes dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden ser elaboradas mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla de la mezcla en polvo que comprende los compuestos activos, humedecida con un diluyente líquido
5 inerte y opcionalmente secada y tamizada. Las tabletas 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
10 cápsula, es adecuado cualquier encapsulamiento rutinario, por 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
15 utilizado para preparar dispersiones o suspensiones, por 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
20 ejemplo, ser presentadas en diferentes sistemas de envasado 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
25 para la distribución de dosis unitaria o de dosis múltiples. 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
30 múltiples y (c) dispositivos de dosis múltiples.

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).

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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

5 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,

10 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

15 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

20 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

25 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

30 de la medición de dosis puede ser garantizada por el

fabricante. Los inhaladores de dosis múltiple por una parte pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de manejo para aprestar una dosis es en general más bajo.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 pueden ser administradas en aerosoles que operan gases

propelentes o por medio de los denominados atomizadores, por medio de los cuales pueden ser rociadas las soluciones de sustancias farmacológicamente activas, bajo alta presión, de modo que resulta una niebla de partículas inhalables. La
5 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,
10 haciéndose aquí referencia a los contenidos de las mismas.

Las composiciones de rocío o aspersión para la distribución tópica al pulmón por inhalación pueden ser por ejemplo formuladas como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados
15 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
20 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
25 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
30 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
5 ajustada en un accionador provisto con una pieza bucal.

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

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

monohidratada.

Las composiciones de aerosol presurizadas serán llenadas en general en latas equipadas con una válvula, especialmente una válvula de dosificación. Las latas pueden
5 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
10 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
15 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
20 ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en la forma de un emplasto médico, parche o membrana.

Las proporciones en las cuales (a) el inhibidor de PDE4 y (b) el antagonista de los receptores muscarínicos M3 pueden ser utilizados de acuerdo a la invención, son
25 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
30 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.

5 Las proporciones en peso especificadas en seguida están basadas en el compuesto (b) expresado como bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y los inhibidores de PDE4, el roflumilast y cilomilast, que son particularmente preferidos
10 de acuerdo a la invención.

Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden contener (a) y (b) en el caso del roflumilast, por ejemplo, en una proporción en peso de (b):(a) en el intervalo de 1:10 a 300:1, preferentemente de
15 1:5 a 200:1, preferentemente 1:3 a 150:1, más preferentemente de 1:2 a 100:1.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son normalmente administradas de modo que el bromuro de
20 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el roflumilast están presentes conjuntamente en dosis de 0.5 a 5000 µg, preferentemente de 1 a 2000 µg, más preferentemente de 5 a 1000 µm, mejor aún de 10 a 800 µg por dosis simple.

25 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 roflumilast es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la
30 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 5 a 500 µg del roflumilast.

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias 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 cilomilast, en una proporción en peso de (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:30 a 400:1, preferentemente 1:25 a 200:1, 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el cilomilast, están presentes conjuntamente en dosis de 1 a 10000 µg, preferentemente de 5 a 5000 µg, más preferentemente de 10 a 2000 µg, aún más preferentemente de 20 a 800 µg por dosis simple.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como (b) y el cilomilast se utiliza como (a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 5 a 5000 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 cilomilast.

Los ejemplos anteriormente mencionados de las posibles dosis aplicables para las combinaciones de acuerdo a la invención, deben ser entendidos como referentes a dosis por aplicación simple. No obstante, estos ejemplos no deben

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

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

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

La cantidad de cada ingrediente activo que es requerido para lograr un efecto terapéutico, por supuesto,

variará con el ingrediente activo particular, la ruta de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno particular o enfermedad que se trate.

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

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

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

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

Ejemplo 1

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

Ejemplo 2

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

Ejemplo 3

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

Ejemplo 4

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

Ejemplo 5

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

Ejemplo 7

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

Actividad farmacológica

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto

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

En consecuencia, las combinaciones de la invención
10 poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, las cuales las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

2. Una combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

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

4. Un producto, caracterizado porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con la 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 kit de partes, caracterizado porque comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 como se define de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, junto con las instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que

responde al antagonismo M3.

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

7. El uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos 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 inhibidor de PDE4 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.

8. El uso de (a) un inhibidor de PDE4 para la
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 inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de conformidad con cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un medicamento, para el uso simultáneo,
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

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

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

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

13. La combinación, producto, kit de partes, paquete, uso o método de conformidad con cualquiera de las

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

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

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

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

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

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una combinación que comprende (a) un
inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores
5 muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-
carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en la forma de una
sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente
aceptable de un ácido mono- o polivalente.

10

15 ID - 202355 WPCL6734

69

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0099138

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2011 - 17:12:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

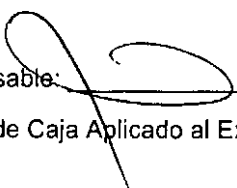
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629951	07/10/2011	57.648.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

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

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121216- -00012-0000

Fecha: 2011-10-10 17:01:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 72

COLO: 067341- 841-014-2

70

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0094763

Bogotá D.C., Septiembre 27 de 2011 - 13:52:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	30649	05/04/2011		27.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30679	05/04/2011		118.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30680	05/04/2011		118.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30830	05/04/2011		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30831	05/04/2011		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-121216- -00012-0000
Fecha: 2011-10-10 17:01:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 72

COLO: 06734- 841-014-2

71

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0094764

Bogotá D.C., Septiembre 27 de 2011 - 13.52:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	30649	05/04/2011		27.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30679	05/04/2011		118.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30680	05/04/2011		118.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30830	05/04/2011		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30831	05/04/2011		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-121216- -00012-0000
Fecha: 2011-10-10 17:01:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 72

COLO: 06734- 841-014-2.

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

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

Septiembre 27 de 2011 - 13:52:20

72

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0099095

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2011 - 17:12:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629951	07/10/2011	57.648.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO DE UTILIDAD	180.000.00	180.000.00
				\$180.000.00
=====				

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121216- -00012-0000

Fecha: 2011-10-10 17:01:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 72

CCO:06734- 841-014-2.

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

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

Octubre 7 de 2011 - 17:12:17



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

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS

DE INHIBIDORES DE PDE4

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

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

DOMICILIO _____ BARCELONA ESPAÑA

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

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____