

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

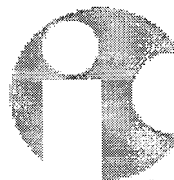


No. 13-040980- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PCT FASE NACIONAL

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

13-40980

54. TITULO COMBINACIONES DE AGONISTAS DEL RECEPTOR
BETA-3-ADRENÉRGICO Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
MUSCARÍNICO PARA TRATAR VEJIGA HIPERACTIVA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE: ALTHERX, INC.

DOMICILIO CHADDS FORD, PENNSYLVANIA, USA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 28 de febrero de 2013

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-040980- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 16:35:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 107

7/107

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/046208	Fecha 2011/08/02
Publicación Internacional No.		WO 2012/018773 A1	Fecha 2012/02/09
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMBINACIONES DE AGONISTAS DEL RECEPTOR BETA-3-ADRENÉRGICO Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO PARA TRATAR VEJIGA HIPERACTIVA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. ALTHERX, INC.			EXTRANJERA
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		21 Carriage Path Chadds Ford, PA 19317	No. TELÉFONO
CIUDAD		Chadds Ford	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		Pennsylvania	NACIONALIDAD O
PAÍS DE RESIDENCIA		USA	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.CALTABIANO		Stephen	US
2. OHLSTEIN		Eliot	US
3.MCCALLUM		Stewart	US
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1.US		Pennsylvania	King Of Prussia 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406
2.US		Pennsylvania	Glenmoore 15 Yeaton Lane, Glenmoore, PA 19343
3.US		Pennsylvania	King Of Prussia 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406
4.			
5.			E
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
MAYA RODRIGUEZ		Carlos Orlando	C.C.17117818 T.P.17.402
DIRECCIÓN		Cra. 13 A No. 28-38 Ofc. 230 MZ 2 PARQUE BAVARIA	No. TELÉFONO 3 419841
CIUDAD		BOGOTÁ D.C.	CORREO ELECTRÓNICO consultas@tmtamayo.net
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. USA 2. 3.		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/370,171	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010-08-03
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO COMPROBANTE POR REIVINDICACIÓN ADICIONAL A 10	N° 13-0016131 No. 13-0016134	Fecha 22-02-2013 Fecha: 22-02-2013	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad, si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ (Apoderado)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 46 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 24 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

Recibos de pago
y
Poder.



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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0018131

Bogotá D.C., Febrero 22 de 2013 - 11:56:23

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS

NI 830.091.650

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559003130	22/02/2013	1.930.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-040980- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

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

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

, Febrero 22 de 2013 - 11:56:23

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0018134

Bogotá D.C., Febrero 22 de 2013 - 11:56:23

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS NI 830.091.650

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559003130	22/02/2013	1.930.000.00

*** Conceptos Pagados ***

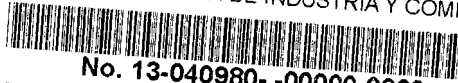
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
14 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	420.000.00
			\$420.000.00

SON: **CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-040980- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 16:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

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

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

, Febrero 22 de 2013 - 11:56:23

14257
Colombo

CECBA - LEV404 GCBA
LEGALIZACION
130207 065282



11:32:36

07/02/2013



ACTUACION NOTARIAL



N 016069290

FOLIO 251.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO CIENTO TREINTA Y CUA-

TRO.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a cinco de febrero de dos mil trece, ante mi, Escribano Autorizante, **COMPARECE** don **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de Enrolamiento número 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona de mi conocimiento, doy fe, así como que **DICE**: I.- Que por escritura de fecha 4 de febrero de 2013, pasada ante mí al folio número 243 del Protocolo de este Registro, se protocolizó un **Poder** otorgado por **AltheRx, Inc.**, con domicilio en 21 Carriage Path, Chadds Ford, Pennsylvania 19317, USA, a su favor, el que transcripto en sus partes pertinentes **DICE**: " ... Los abajo firmantes - **AltheRx, Inc.** - domiciliados en - 21 Carriage Path, Chadds Ford, Pennsylvania 19317, USA - por el presente otorgan a **DANIEL GOYTIA** domiciliado en Buenos Aires, Argentina, poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judiciales, la obtención de "Marcas, Patentes, Modelos y Diseños en países latinoamericanos y del sudeste asiático" y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del demandante, con facultad de substituir este ins-



N 016069290

trumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumera-
das en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facul-
tades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer
sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o
emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en
razón de la legislación vigente o que en el futuro se promulgue.- Este poder ratifica
todo acto anterior de nuestros apoderados referido a derechos de propiedad indus-
trial.- El presente documento tendrá vigencia a partir del 1 de agosto de 2011 ... "-
LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato
relacionado.- II.- El compareciente continúa diciendo que viene por la presente a
SUSTITUIR el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de
"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS SAS" y/o Carlos Orlando Maya Rodriguez
y/o Jonathan Velásquez Sepúlveda, identificado con la Cédula de Ciudadanía
No. 1116238813 y la Tarjeta Profesional No. 199.083 y/o Luis Fernando Pinzon
Galindo y/o Gustavo Calderon Rosero, con domicilio en Carrera 13A N° 28-38,
Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para ac-
tuar exclusivamente en **COLOMBIA** con todas y cada una de las facultades enume-
radas precedentemente.- LEIDA y ratificada, así lo expresó y firmó, por ante mi, doy
fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: **ALEJANDRO M. LIPORACE**.-
CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 251 del Protocolo
del Registro 1331 a mi cargo.- **PARA LOS APODERADOS** expido esta **PRIMERA**
COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 016069290 que sello y firmo
en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

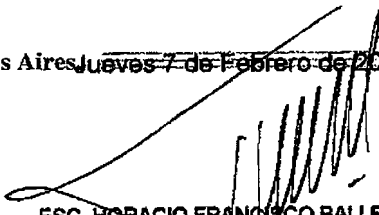


L 011263033

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA EIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 130207065282/C. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 7 de Febrero de 2013


ESC. HORACIO FRANCISCO BALLESTRIN
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Publication y.
Solicitud Informacion.



(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/018773 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/137 (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2011/046208
- (22) **International Filing Date:**
2 August 2011 (02.08.2011)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/370,171 3 August 2010 (03.08.2010) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **AL-THERX, INC.** [US/US]; 21 Carriage Path, Chadds Ford, PA 19317 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **CALTABIANO, Stephen** [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US). **OHLSTEIN, Elliot** [US/US]; 15 Yeaton Lane, Glenmoore, PA 19343 (US). **MCCALLUM, Stewart** [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US).
- (74) **Agents:** **MA, Kenneth** et al.; Fox Rothschild Llp, 997 Lenox Drive, Building 3, Lawrenceville, NJ 08648-2311 (US).

- (81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2012/018773 A1

- (54) **Title:** COMBINATIONS OF BETA - 3 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS FOR TREATING OVERACTIVE BLADDER
- (57) **Abstract:** Pharmaceutical combinations comprising a beta-3 adrenergic receptor agonist and a muscarinic receptor antagonist, and methods for their use are disclosed. Disclosed combinations include solabegron and oxybutynin. Methods of using the pharmaceutical combinations for the treatment of one or more symptoms associated with overactive bladder, for example, frequency of urgency, nocturia, and urinary incontinence, are also disclosed.

COMBINATIONS OF BETA - 3 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND MUSCARINIC
RECEPTOR ANTAGONISTS FOR TREATING OVERACTIVE BLADDER

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

The present application claims the benefit of priority under 35 U.S.C. §119(e) of U.S.
5 Provisional Application No. 61/370,171, filed on August 3, 2010, the entire disclosure
of which is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical combinations and methods for their
10 use. In particular, the invention relates to pharmaceutical combinations comprising a
beta-3 adrenergic receptor agonist and a muscarinic acetylcholine receptor
antagonist (hereinafter referred to as 'muscarinic receptor antagonist'), and to
methods of using such combinations in the treatment of one or more symptoms
associated with overactive bladder, for example, frequency of urgency, nocturia, and
15 urinary incontinence.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The International Continence Society (ICS) has defined overactive bladder (OAB) as
a symptom complex of urgency, with or without urge incontinence, accompanied by
20 frequency and nocturia. The symptoms of overactive bladder are usually associated
with involuntary contractions of the detrusor (bladder) muscle thus creating a state of
bladder hyperactivity. OAB is commonly classified into subtypes including
neurogenic, idiopathic, and outlet obstruction. Neurogenic OAB is attributed to
coexisting neurological conditions such as Parkinson's disease, multiple sclerosis,
25 spinal cord injury or stroke. The underlying pathophysiology is the interruption of the
otherwise orderly control of micturition, resulting in the symptom complex described
above. The cause of idiopathic OAB is not as well defined; alterations in signalling
within the bladder have been implicated. Finally, OAB may be associated with
anatomical changes in the lower urinary tract, for example, in patients with bladder
30 outlet obstruction, which may be the result of an enlarged prostate gland.

Overall, the incidence of OAB increases with age. The ratio of men to women
affected depends on the age group, but in general women tend to be more affected
than men. OAB represents a significant quality of life burden to patients.

Muscarinic receptor antagonists (also known as antimuscarinics or anticholinergics) such as Detrol® LA (tolterodine), Ditropan XL® (oxybutynin), and Vesicare® (solifenacin succinate) currently represent the major pharmacological options approved and marketed for the treatment of OAB. Antimuscarinics are believed to
5 reduce bladder overactivity by inhibiting bladder smooth muscle contractility. Physicians and patients remain unsatisfied with the current therapies and desire medicines with improved efficacy and tolerability. In particular there is an unacceptably high incidence of dry mouth and constipation associated with these medications. Also, current medications do not adequately treat urgency, one of the
10 most bothersome symptoms of OAB.

Accordingly, there remains a need for new medicines and methods of treatment which offer improved efficacy and tolerability in the treatment of symptoms associated with overactive bladder, above and beyond the currently available therapies.

15

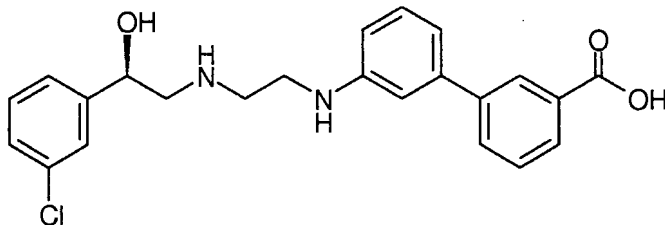
SUMMARY OF THE INVENTION

A method of treating one or more symptoms associated with overactive bladder using a new synergistic treatment combination has now been discovered. The treatment combination according to the invention comprises a beta-3 adrenergic
20 receptor agonist and a muscarinic receptor antagonist. The inventors have shown that this combination has unexpectedly increased efficacy for the treatment of one or more symptoms associated with OAB.

Accordingly, the invention encompasses treatment combinations comprising (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist, and (ii) a
25 therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a muscarinic receptor antagonist. The invention also encompasses methods of treating one or more symptoms associated with overactive bladder in a mammal using (i) and (ii), either in a single dosage form or separately. Use of the combinations in medical therapy and use of the combinations in the preparation of a
30 medicament for the treatment of one or more symptoms associated with overactive bladder, are also provided.

In a one aspect of the present invention, there is provided a method of treating one or more symptoms associated overactive bladder in a mammal, comprising administering to said mammal:

(i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),



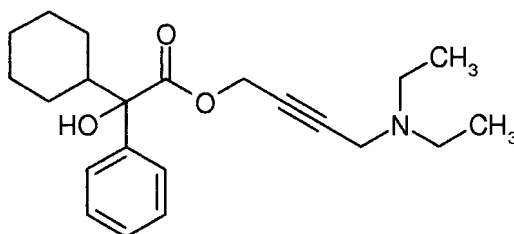
5

Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt), pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

10 and

(ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II),

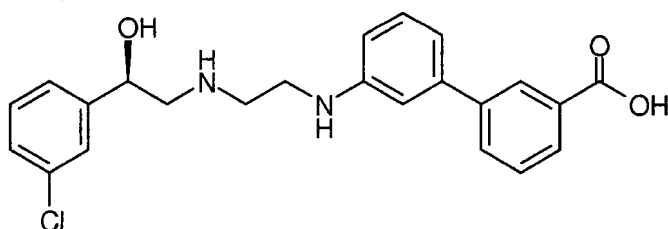


Formula (II)

15 or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof.

In another aspect of the present invention, there is provided a combination comprising:

20 (i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),

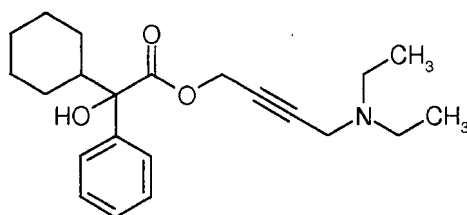


Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt),
pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated
5 with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

and

(ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a
compound of Formula (II),

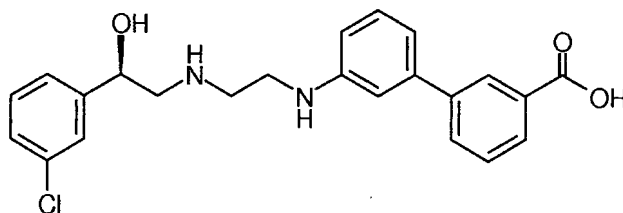


Formula (II)

10 or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or
pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable
solvents thereof.

In an additional aspect of the present invention, there is provided a combination
15 comprising:

(i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),

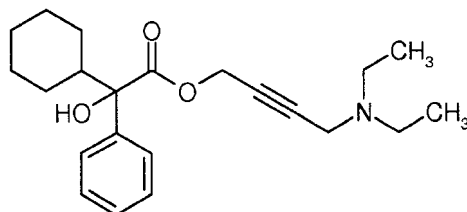


Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt),
20 pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated
with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

and

(ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II),

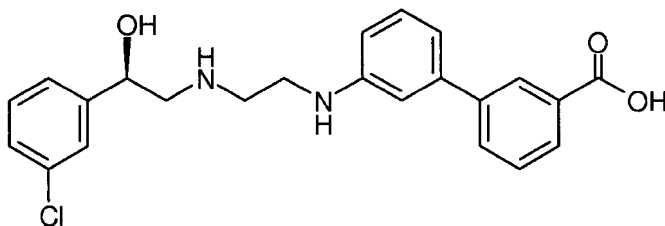


Formula (II)

- 5 or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, for use in medical therapy.

In an additional aspect of the present invention, there is provided a combination comprising:

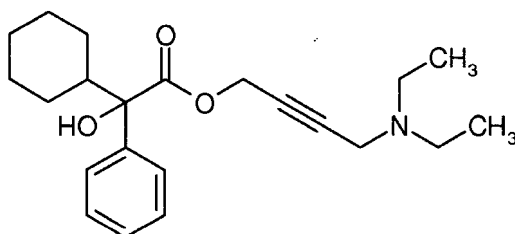
- 10 (i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),



Formula (I)

- or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt), pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated
15 with pharmaceutically acceptable solvents thereof;
and

(ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II),

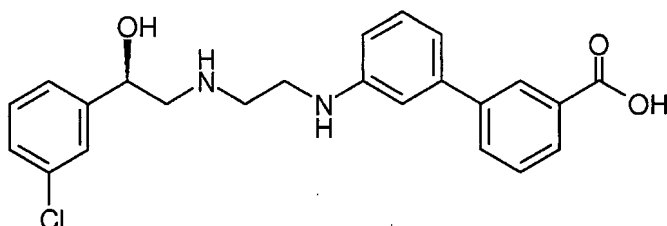


Formula (II)

or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, for use in the treatment of one or more symptoms associated with overactive bladder.

- 5 In another aspect of the present invention, there is provided the use of a combination comprising:

(i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),

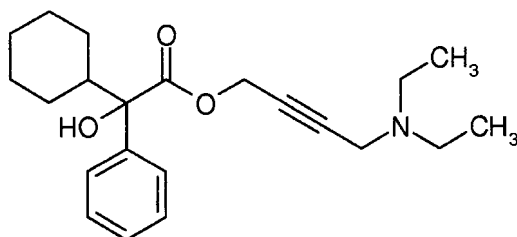


Formula (I)

- 10 or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt), solvates, or solvated pharmaceutically acceptable salts thereof;

and

(ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II),



15

Formula (II)

- or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, in the preparation of a medicament useful in the treatment of one or
- 20 more symptoms associated with overactive bladder.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Unexpectedly, new synergistic drug combinations have been discovered which are useful in treating one or more symptoms associated with OAB. These combinations

14

comprise (i) a beta-3 adrenergic receptor agonist, and (ii) a muscarinic receptor antagonist. It has been demonstrated that these combinations have surprisingly increased efficacy for the treatment of at least one symptom associated with OAB.

Accordingly, one embodiment of the invention encompasses treatment combinations comprising (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist, and (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a muscarinic receptor antagonist. In particular, one embodiment encompasses a synergistic combination comprising:

- (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist;
 - 10 and
 - (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a muscarinic receptor antagonist,
- said combination being useful for relieving one or more symptoms associated with overactive bladder (OAB) in a synergistic manner, versus the individual components
- 15 (i) and (ii).

A further embodiment encompasses a method of treating one or more symptoms associated with OAB in a mammal comprising administering to said mammal:

- (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist;
 - and
 - 20 (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a muscarinic receptor antagonist,
- wherein the administration of both (i) and (ii) is effective for relieving one or more symptoms associated with overactive bladder (OAB) in a synergistic manner, versus the individual components (i) and (ii)..

- 25 In other embodiments, the use of the combinations in medical therapy, and the use of the combinations in the preparation of a medicament for the treatment of one or more symptoms associated with OAB, are also provided.

- In a further embodiment, the compounds (i) and (ii), or pharmaceutical preparations containing them, can be administered separately, with or without a time delay, for the
- 30 treatment of one or more symptoms associated with OAB.

As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent, or that amount of a combination of drugs or pharmaceutical agents that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder, as was known in the art as of the date of the present invention. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function, as was known in the art as of the date of the present invention.

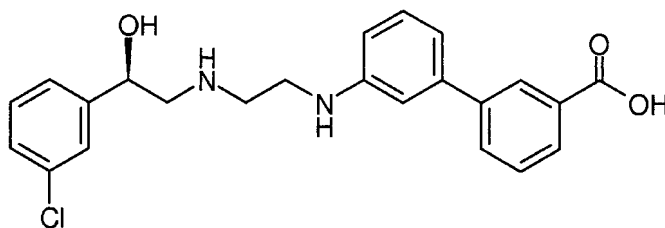
Accordingly, the term "sub-therapeutically effective amount" indicates any amount of the muscarinic receptor antagonist which is not therapeutically effective or is minimally therapeutically effective alone, as was known in the art as of the date of the present invention, but which in combination with a therapeutically effective amount of the beta-3 adrenergic receptor agonist, demonstrates a synergistic therapeutic effect. In particular embodiments of the presently claimed combinations and methods, a lower dose (sub-therapeutic dose) of the antimuscarinic agent can be used to produce superior efficacy of the combination while avoiding or minimizing the side effects of the antimuscarinic agent.

In a further embodiment of the invention, either the beta-3 adrenergic receptor agonist or the muscarinic receptor antagonist, or both, can be combined in sub-therapeutically effective amounts, as defined in the art as of the date of the present invention, and still provide a therapeutically useful combination because of the synergistic therapeutic effect of the drug combination.

As used herein, the term "synergistic", or the phrase "in a synergistic manner", refers to the interaction of two or more drugs so that their combined effect is greater than the sum of their individual effects. That is, the effect of administering the combination of (i) and (ii) as defined above, is greater than the sum of the effects of administering (i) alone and (ii) alone.

One aspect the invention encompasses a method of treating one or more symptoms associated with OAB, comprising administering:

(i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist of Formula (I),

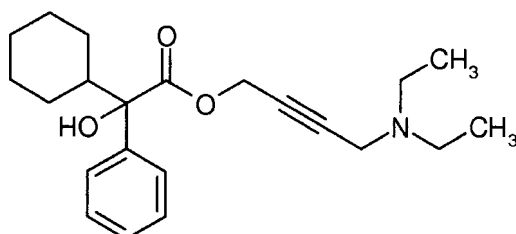


Formula (I)

5 or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt), pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

and

(ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a
10 muscarinic receptor antagonist of Formula (II),



Formula (II)

or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or
15 pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof.

The compound of Formula (I) has the generic name solabegron. In a particular embodiment, the compound of Formula (I) is the hydrochloride salt, and is known as solabegron hydrochloride. The hydrochloride salt of the compound of Formula (I) has the chemical name 3'-[2-[[2-[(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]-amino]-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid hydrochloride. In one embodiment, the
20 compound of Formula (I) is the anhydrous hydrochloride salt of the compound of Formula (I).

The free base, and pharmaceutically acceptable salts, for example, the hydrochloride salt, of the compound of Formula (I) may be prepared, for example,

In a further embodiment of the invention, component (i) as described above may also comprise the primary active human metabolite of solabegron, shown as Formula (III):

O=C(O)[C@@H]1O[C@H](C(=O)c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)NCCN[C@@H](c4ccc(cc4)Cl)CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O

Formula (III).

The compound of Formula (II) has the generic name oxybutynin. The chemical name of the compound of Formula (II) is 4-diethylaminobut-2-ynyl 2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenyl-ethanoate also known as 4-(diethylamino)-2-butyne-1-yl- α -hydroxybenzeneacetate, also known as 4-(diethylamino)-2-butyne-1-yl-cyclohexyl(hydroxy)phenylacetate. The compound of Formula (II) may be prepared, for example, according to the procedures provided in UK Patent Specification No. GB940,540, filed July 25, 1961, and published on October 30, 1963. The (S) enantiomer of oxybutynin may be prepared according to the procedures in EP 0806948 B1. The (R)-enantiomer of oxybutynin may be prepared according to the procedures in US6,123,961. Oxybutynin has been proven to be safe and effective in treating patients with overactive bladder and is marketed globally.

25 In one embodiment, the invention also encompasses the use of additional beta-3
adrenergic receptor agonists, for example, and without limitation, those as taught in
International Patent Application No. PCT/EP99/03958, filed June 9, 1999, and
published as WO 99/65877 on December 23, 1999, or for example, Amibegron (SR-

58611, Sanofi-Aventis), ritobegron (KUC-7483, Kissei), KRP 204 (N-5984, Kyorin), GS-332 (Mitsubishi Tanabe), YM-178 (Astellas).

All of the above-mentioned patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

- 5 In a further embodiment, additional suitable muscarinic receptor antagonists can also be used according to the present invention. Such antimuscarinics include, but are not limited to, tolterodine, trospium, solifenacin, darifenacin, propiverine and fesoterodine.

- In another aspect of the present invention, there is provided a combination
10 comprising (i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt), pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, and (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II) or
15 pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof.

- In an additional aspect of the present invention, there is provided a combination comprising (i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or
20 pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt), pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, and (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II) or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt),
25 pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, for use in medical therapy.

- In another aspect of the present invention, there is provided a combination comprising (i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salts (for example, the hydrochloride salt),
30 pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, and (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount, of a compound of Formula (II) or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or

pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, for use in the preparation of a medicament useful in the treatment of one or more symptoms associated with overactive bladder (OAB). These symptoms include, without limitation, frequency of urgency, nocturia, and urinary
5 incontinence. The combinations of (i) and (ii) of the present invention may be used to treat various combinations of symptoms associated with OAB. Such combinations of OAB symptoms can include, without limitation,

- frequency of urgency and nocturia; or
- frequency of urgency and urinary incontinence; or
- 10 nocturia and urinary incontinence; or
- frequency of urgency and nocturia and urinary incontinence.

It is understood that certain embodiments of the invention encompass the use of pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable
15 solvents, of the compounds of Formulae (I) or (II). As used herein, the term "solvate" or "salt solvated", refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, compounds of Formulae (I) or (II) (or a salt thereof)) and a solvent. For the purpose of the present invention, such solvents may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include, but are not
20 limited to, water, methanol, ethanol and acetic acid. In a preferred embodiment, the solvent is a pharmaceutically acceptable solvent. Examples of suitable pharmaceutically acceptable solvents include, without limitation, water, ethanol and acetic acid. In a more preferred embodiment, the solvent is water, providing a "hydrate".

The beta-3 adrenergic receptor agonist and muscarinic receptor antagonist may be
25 employed in combination by administration concomitantly in (1) a unitary pharmaceutical composition including both compounds (single dosage form) or (2) separate pharmaceutical compositions, where each composition includes one of the compounds. Alternatively, the combination may encompass the separate administration of the compounds in a sequential manner where, for example, either
30 the beta-3 adrenergic receptor agonist or the muscarinic receptor antagonist is administered first and the other compound is administered second. Such sequential administration may be close in time or remote in time, that is, with a time delay.

Typically, the salts of the present invention are pharmaceutically acceptable salts. Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention. Salts of the compounds of the present invention may comprise acid addition salts derived from a nitrogen on a substituent

5 in a compound of the present invention. Representative pharmaceutically acceptable salts include the following: acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate,

10 hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, monopotassium maleate, mucate, napsylate, nitrate, N-methylglucamine, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, potassium,

15 salicylate, sodium, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide, trimethylammonium and valerate. Other salts, which are not pharmaceutically acceptable, may also be useful in the preparation of compounds of this invention, and these form a further aspect of the invention.

While it is possible that, for use in medical therapy, the beta-3 adrenergic receptor

20 agonist, muscarinic receptor antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof, may be administered as the raw chemical, the active ingredient or ingredients may also be presented as a pharmaceutical composition. Accordingly, the invention further provides

25 pharmaceutical compositions, which include therapeutically effective amounts of the beta-3 adrenergic receptor agonist, and therapeutically effective amounts, or sub-therapeutically effective amounts, of the muscarinic receptor antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable

30 solvents thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The carrier(s), diluent(s) or excipient(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation, capable of pharmaceutical formulation, and not deleterious to the recipient thereof. The invention also provides a process for the preparation of a pharmaceutical formulation

35 including admixing the beta-3 adrenergic receptor agonist, muscarinic receptor

antagonist or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvated pharmaceutically acceptable salts thereof, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

Pharmaceutical formulations may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. As is known to those skilled in the art, the amount of active ingredient per dose will depend on the condition being treated, the route of administration and the age, weight and condition of the patient, or the pharmaceutical formulations may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose.

Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or sub-dose, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Furthermore, such pharmaceutical formulations may be prepared by any of the methods well known in the pharmacy art.

The beta-3 adrenergic receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist may be administered by any appropriate route. Suitable routes include oral, rectal, nasal, and parenteral (including intravesical, subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, intradermal, intrathecal, and epidural). Administration can also be by means of a bladder pump or sustained release in the bladder.

It will be appreciated that the preferred route may vary with, for example, the condition of the recipient of the combination. It will also be appreciated that each of the agents administered may be administered by the same or different routes and that the beta-3 adrenergic receptor agonist and muscarinic receptor antagonist may be compounded together in a pharmaceutical composition/formulation.

The method of the present invention may also be employed with other therapeutic methods of treating one or more symptoms associated with overactive bladder. Combination therapies according to the present invention thus include the administration of the beta-3 adrenergic receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist as well as optional use of other therapeutic agents including other beta-3 adrenergic receptor agonists or muscarinic receptor antagonists. Such combination of agents may be administered together or separately and, when administered separately this may occur simultaneously or sequentially in any order, both close and remote in time. The amounts of the compounds of the beta-3 adrenergic receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist and the other optional

pharmaceutically active agent(s) and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired combined therapeutic effect.

Pharmaceutical formulations adapted for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets; powders or granules; solutions or
5 suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. Powders are prepared by
10 comminuting the compound to a suitable fine size and mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing and coloring agent can also be present.

Capsules are made by preparing a powder mixture as described above, and filling
15 formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be used in granulating. The powder mixture can be run through a tablet machine, and if the result is imperfectly formed slugs, they can be broken into granules, and the granules can be lubricated and incorporated back into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural
20 sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without
25 limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a diluent or
30

- base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an aliginat, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder
- 5 mixture can be granulated by wetting with a binder such as syrup, starch paste, acacia mucilage or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to prevent sticking to the tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compounds of the present invention can also
- 10 be combined with free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different unit dosages.
- 15 Oral fluids such as solution, syrups and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle.
- 20 Solubilizers and emulsifiers such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy ethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additive such as peppermint oil or natural sweeteners or saccharin or other artificial sweeteners, and the like can also be added.

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be

25 microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for example, by coating or embedding particulate material in polymers, waxes or the like.

The agents for use according to the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large

30 unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

Agents for use according to the present invention may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are

coupled. The compounds may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include, without limitation, polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamide-phenol, or polyethyleneoxidepolylysine substituted with palmitoyl residues.

- 5 Furthermore, the compounds may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.
- 10 Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration may be presented as discrete patches intended to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. For example, the active ingredient may be delivered from the patch by iontophoresis as generally described in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 15 Pharmaceutical formulations adapted for rectal administration may be presented as suppositories or as enemas.

- Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the
- 20 intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example, sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, water for injections, immediately
- 25 prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets.

- It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question; for example, those suitable for oral
- 30 administration may include flavoring agents.

Also contemplated in the present invention is a pharmaceutical combination including the beta-3 adrenergic receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist. In another embodiment, the pharmaceutical combination includes the beta-3 adrenergic

receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist and optionally at least one additional beta-3 adrenergic receptor agonist or muscarinic receptor antagonist. The beta-3 adrenergic receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist and the additional beta-3 adrenergic receptor agonist or muscarinic receptor antagonist are
5 as described hereinabove.

Therapeutically effective amounts of the beta-3 adrenergic receptor agonist, and therapeutically effective amounts, or sub-therapeutically effective amounts of the muscarinic receptor antagonist, and optionally additional beta-3 adrenergic receptor agonist or muscarinic receptor antagonist are administered to a mammal. Typically,
10 the therapeutically effective amount of one of the administered agents of the present invention will depend upon a number of factors including, for example, the age and weight of the mammal, the precise condition requiring treatment, the severity of the condition, the nature of the formulation, and the route of administration. Ultimately, the therapeutically effective amount will be at the discretion of the attendant
15 physician or veterinarian. Further, a lower dose (sub-therapeutic dose) of the antimuscarinic agent can be administered to provide superior efficacy of the combination while controlling the side effects of the antimuscarinic agent.

The invention encompasses the treatment of any condition that is susceptible to agonism of the beta-3 adrenergic receptor or antagonism of the muscarinic receptor,
20 or a condition that is susceptible to both agonism of the beta-3 adrenergic receptor and antagonism of the muscarinic receptor.

Although not wishing to be bound by any particular theory, it is believed that beta-3 adrenergic receptor agonists, such as solabegron, exert an effect by binding to beta-3 adrenergic receptors, resulting in relaxation of bladder smooth muscle. It is
25 believed that muscarinic receptor antagonists, such as oxybutynin, act via blockade of parasympathetic nerve mediated bladder contraction. That drugs affecting these two different mechanisms of action should provide a synergistic effect, was heretofore both unknown and unexpected.

Examples of conditions associated with over-activity of smooth muscle which are
30 suitable for treatment using a combination comprising the beta-3 adrenergic receptor agonist and the muscarinic receptor antagonist of the present invention include OAB, gastrointestinal syndromes such as irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis, and the like. The pharmaceutical combination

of the present invention may therefore be effective in the treatment of such conditions. Beta-3 adrenergic receptors have also been found in cardiac tissue. The pharmaceutical combination of the present invention may therefore be effective in the treatment of cardiovascular disease.

- 5 The following examples are intended to be illustrative of particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

As used herein the symbols and conventions used in these processes, schemes and
10 examples are consistent with those used in the contemporary scientific literature, for example, the *Journal of the American Chemical Society* and the *Journal of Biological Chemistry*. Unless otherwise noted, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Specifically, the following abbreviations may be used in the examples and throughout the specification:

15	BID	twice daily
	ECG	Electrocardiogram
	g (grams)	mg (milligrams)
	IR	immediate release
	L (liters)	mL (milliliters)
20	μL (microliters)	mol (moles)
	M (molar)	mM (millimolar)
	N (Normal)	Kg (kilogram)
	mmol (millimoles)	RT (room temperature)
	min (minutes)	h (hours)
25	QID	four times daily
	XL	extended release

1. Drug Interaction Study with healthy human subjects

A drug interaction study was conducted in healthy human volunteers, using repeat
30 oral doses of solabegron and oxybutynin administered singly as well as in combination with each other, in order to assess the effects on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, as measured by post void residual (PVR) volumes. PVR was measured in subjects treated with each agent alone as well as in combination at steady-state.

27

The study was a two-cohort randomized, open label, repeat dose, 3-way crossover study in healthy adult subjects. Two marketed formulations of oxybutynin were used in the study: i) Ditropan IR®, which is immediate release (IR) oxybutynin; and ii) Ditropan XL® which is extended release (XL) oxybutynin. The total daily dose given was 20 mg. Solabegron was administered as tablets. Details of the solabegron tablet composition used are provided in Table 1 (composition A).

The first cohort (n=14 subjects) was given solabegron 200 mg BID (100 mg x 2) alone for 5 days, this was followed in the second period by oxybutynin IR 5 mg QID alone for 5 days, and in the final dosing period a combination of solabegron 200mg BID (100 mg x 2) with oxybutynin IR 5 mg QID was administered for a period of 5 days.

A second cohort (n=12 subjects) was given solabegron 200 mg BID (100 mg x 2) alone for 5 days, this was followed in the second period by oxybutynin XL 10 mg BID alone for 5 days, and in the final dosing period a combination of solabegron 200 mg BID (100 mg x 2) with oxybutynin XL 10mg BID was administered for a period of 5 days.

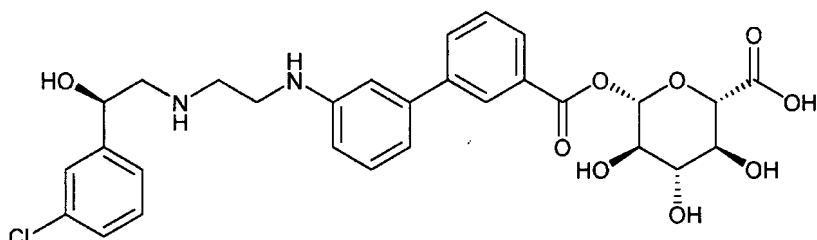
Each study session was separated by a washout period of at least 5 days. Safety assessments included vital signs, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) physical examinations, clinical laboratory safety tests, 12-lead ECGs, PVR volume, to assess the potential for urinary retention, and adverse events. PVR was also utilized as a biomarker of bladder smooth muscle relaxation to determine if solabegron combined with oxybutynin had a greater effect on relaxation than either compound alone in healthy subjects.

Finally, blood samples were collected for pharmacokinetic analysis of plasma concentrations of, as appropriate:

-solabegron and its primary active metabolite as shown hereinbelow;

-R-oxybutynin, S-oxybutynin and the metabolites R-desethyl oxybutynin and S-desethyl oxybutynin as shown hereinbelow.

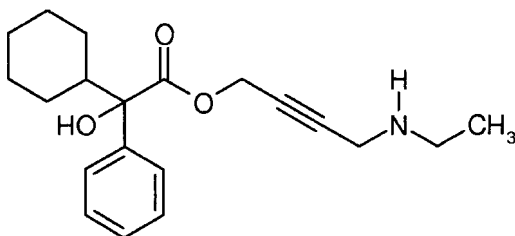
Primary active metabolite of solabegron, Formula (III):



Formula (III)

Primary active metabolite of oxybutynin is desethyloxybutynin, Formula (IV):

5



Formula (IV)

Solabegron Tablet Composition A

- 10 Composition A was prepared by the blending and wet granulation of ingredients (a) through (e), Table 1, in a suitable high shear mixer/granulator. Ingredients (f) through (h) were added to the dried granulation, blended and compressed. Compressed tablets were covered with an aqueous film coat.

Table 1. Composition A

COMPONENT	UNIT FORMULA (mg)	FUNCTION
Wet Granulation Ingredients		
(a) GW427353, B, ACTIVE SUBSTANCE	110*	Active Ingredient
(b) MANNITOL 60	119.25	Filler
(c) METHYLCELLULOSE, METHOCEL A15 PREMIUM LV	10	Binder
(d) CROSCARMELLOSE SODIUM	10	Disintegrant
(e) POLOXAMER F 68	2.5	Surfactant
Extra granular Ingredients		
(f) CROSCARMELLOSE SODIUM	5	Disintegrant
(g) MAGNESIUM STEARATE	2.5	Lubricant
(h) COLLOIDAL SILICON DIOXIDE	0.75	Glidant
Total	250	

* 100 mg after correction for purity and salt/base conversion.

Results of the Drug Interaction Study - PVR Volume

- 5
- Bladder ultrasound scans to measure PVR volumes were conducted on Day-1 (one day prior to the dosing period) and Day 6 (sixth day of the dosing period) of each study session.

- 10
- Subjects dosed with solabegron alone or oxybutynin IR alone showed a mean increase from baseline of 4.4 mL and 45.7 mL in PVR volume respectively, while subjects dosed with the combination of solabegron and oxybutynin IR unexpectedly showed a mean increase from baseline of 79.8 mL. Subjects dosed with oxybutynin XL alone showed a mean increase from baseline of 20.2 mL in PVR volume while subjects dosed with the combination of solabegron and oxybutynin XL unexpectedly

showed a mean increase from baseline of 50.8 mL in PVR volume. These data are summarised in Table 2.

Table 2. PVR data

Active ingredient(s) administered	Mean increase from baseline (mL)
solabegron	4.4
oxybutynin IR	45.7
oxybutynin XL	20.2
solabegron and oxybutynin IR	79.8
solabegron and oxybutynin XL	50.8

5

These data indicate that in healthy subjects, solabegron given alone showed minimal changes in PVR volumes and oxybutynin IR or XL given alone showed modest changes in PVR volume, but solabegron and either oxybutynin IR or oxybutynin XL given in combination showed greater increases in PVR volumes in each case than is expected from an additive effect of the two active ingredients. When oxybutynin IR is used as the antimuscarinic, the PVR of the combination treatment is 79.8 mL versus 50.1 mL for the PVR sum of the individually administered drugs. Similarly, when oxybutynin XL is used as the antimuscarinic, the PVR of the combination treatment is 50.8 mL versus 24.6 mL for the PVR sum of the individually administered drugs. The latter comparison shows an increase of over 100% for the combination treatment versus the individual treatments.

10

15

20

This is interpreted as evidence of pharmacological synergism in the combination treatment, which indicates increased efficacy in treating one or more of the symptoms of OAB, since retaining more fluid in the PVR test indicates that the bladder muscles are more relaxed, thereby increasing bladder capacity.

2. Effects of the Combination of Beta-Adrenoceptor Agonists and Antimuscarinics on Bladder Contractility in Rats

25

Stimulation of efferent nerves to the urinary bladder results in the release of acetylcholine (ACh) that stimulates post-junctional muscarinic (M3) receptors on urinary bladder smooth muscle, resulting in contraction and subsequent urination. M2 receptors are functionally expressed in human bladder smooth muscle and may

also play a role in bladder contractility, however most likely indirectly by enhancing M3 mediated contractions and inhibiting β -adrenoceptor mediated relaxation. Antimuscarinic drugs are believed to work primarily by blocking M3 receptors, thus inhibiting the contractions associated with overactive bladder.

5

Another approach to treating overactive bladder involves targeting β 3-adrenoceptors, which are also located on urinary bladder smooth muscle. The stimulation of post-junctional β 3-adrenoceptors results in the generation of cAMP and production of direct relaxation of bladder smooth muscle.

10

In order to investigate a possible pharmacological synergy on the combination of the muscarinic and the beta receptor pathways, the combination of the muscarinic antagonist oxybutynin and the beta-3 adrenoceptor agonist CL-316,243 (a very selective and potent rodent β 3-AR agonist) was tested on EFS (electrical field stimulation)-induced responses in urinary bladder strips from rats.

15

Longitudinal strips of rat detrusor muscle were suspended in organ bath chambers containing oxygenated Krebs solution (pH 7.4, gassed with 95% O₂ and 5% CO₂ at 37°C). Prazosin (1 μ M) was added to the Krebs solution in order to block α 1-adrenoceptors. Bladder responses were measured using isometric transducers and recorded using a data acquisition system. Tissues were allowed to equilibrate under a resting tension of 1.0 g for 60 min. Following the equilibration period, strips were exposed to KCl (80 mM) to measure their viability. Tissues were washed and equilibrated for another 45 min period. Bladder strips were then subjected to EFS using the following parameters: maximal current 800 mA, frequency of 15 Hz, square pulse of 0.1 ms, trains of 4 s every 2 min. After approximately 15 min (when EFS contractions had stabilized), the selective β 2-adrenoceptor antagonist ICI-118551 (30 nM) was incubated for 15 min. After stabilization of the contractile response, a concentration response curve was obtained for each bladder strip by adding CL-316,243 or oxybutynin (1 nM to 10 μ M) (or corresponding vehicle) in log unit concentration increments.

20

25

30

In the first series of experiments it was determined that oxybutynin at a concentration of 10 nM produced a minimal (approximately 15% inhibition of EFS-induced bladder strip contraction.

35

32

In a second series of experiments, a single concentration of oxybutynin at 10 nM (determined from the first series of experiments) was added to organ bath chambers followed by various doses of CL-316,243 to provide a concentration-response curve for CL-316,243.

5

In the presence of a minimally effective dose of oxybutynin, there was an approximate 3.5-fold shift to the left of concentration-response curve to CL-316,243. The EC_{50} for inhibiting bladder contraction by CL-316,243 was 7.2 nM; however, in the presence of oxybutynin (10 nM) the EC_{50} was 2.1 nM.

10

In addition, maximal inhibition of EFS-induced contractions by CL-316,243 alone was 65%, however in the presence of oxybutynin (10nM) inhibition by CL-316,243 achieved 80% inhibition.

15 The differences in the EC_{50} values and the inhibition of the maximal response were statistically significant ($p < 0.05$).

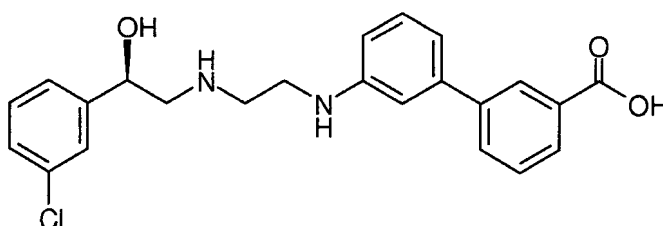
These data indicate there was significant pharmacological synergy of the efficacy of inhibiting bladder contraction with the combination of an antimuscarinic agent with a

20 selective beta-3 adrenoceptor agonist.

What is claimed is:

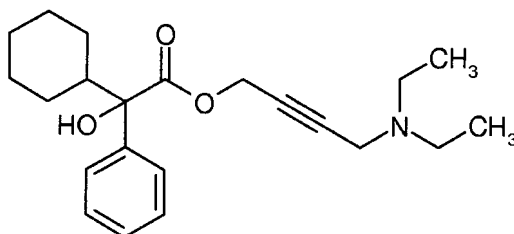
1. A combination comprising:
 - (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist;
- 5 and
 - (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount of a muscarinic receptor antagonist,said combination being useful for relieving one or more symptoms associated with overactive bladder (OAB) in a synergistic manner, versus the individual components
- 10 (i) and (ii).
2. The combination of claim 1, wherein said one or more symptoms associated with overactive bladder are selected from the group consisting of frequency of urgency, nocturia, and urinary incontinence.
3. The combination of claims 1 or 2, wherein said beta-3 adrenergic receptor
- 15 agonist comprises solabegron, or a pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, or a pharmaceutically acceptable salt solvated with pharmaceutically acceptable solvent thereof.
4. The combination of any of claims 1-3, wherein said muscarinic receptor antagonist comprises oxybutynin, or a pharmaceutically acceptable salt, a
- 20 pharmaceutically acceptable solvate, or a pharmaceutically acceptable salt solvated with pharmaceutically acceptable solvent thereof.
5. A method of treating one or more symptoms associated with overactive bladder in a mammal, comprising administering to said mammal:
 - (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenergic receptor agonist;
- 25 and
 - (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount of a muscarinic receptor antagonist.
6. The method of claim 5, wherein said one or more symptoms associated with overactive bladder are selected from the group consisting of frequency of urgency,
- 30 nocturia, and urinary incontinence.

7. The method of claim 5 or 6, wherein components (i) and (ii) are co-administered.
8. The method of any of claims 5-7, wherein components (i) and (ii) are contained in a single dosage form.
9. The method of claim 5 or 6, wherein components (i) and (ii) are administered separately.
10. The method of any of claims 5, 6 or 9, wherein there is a time delay between the administration of components (i) and (ii).
11. A combination comprising:
- (i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),



Formula (I)

- or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof;
- and
- (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount of a compound of Formula (II),



Formula (II)

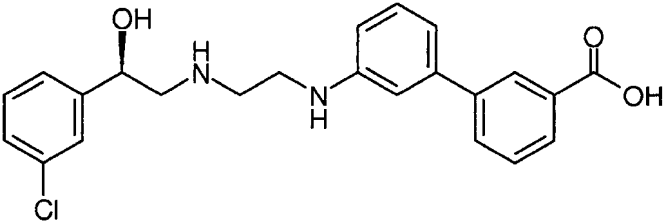
- or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof.

12. The combination according to claim 11, wherein the salt of the compound of Formula (I) comprises the hydrochloride salt.

13. A pharmaceutical composition comprising the combination of claim 11 or 12, further comprising one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or
5 excipients.

14. A method of treating one or more symptoms associated with overactive bladder in a mammal, comprising administering to said mammal:

(i) a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I),

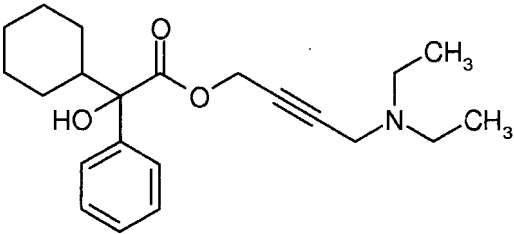


10 Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

and

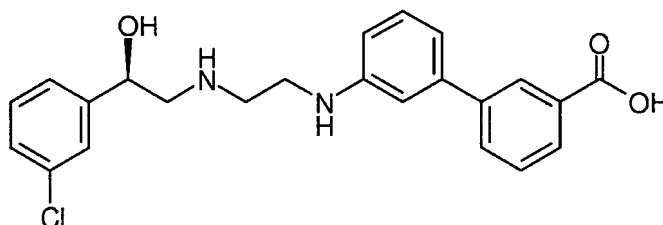
15 (ii) a therapeutically effective amount, or a sub-therapeutically effective amount of a compound of Formula (II),



Formula (II)

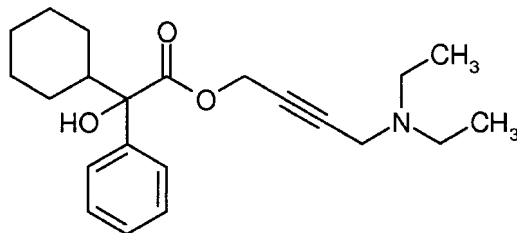
or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or
20 pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof.

15. The method of claim 14, wherein said one or more symptoms associated with overactive bladder are selected from the group consisting of frequency of urgency, nocturia, and urinary incontinence.
16. The method of claim 14 or 15, wherein components (i) and (ii) are co-administered.
17. The method of any of claims 14-16, wherein components (i) and (ii) are contained in a single dosage form.
18. The method of claim 14 or 15, wherein components (i) and (ii) are administered separately.
19. The method of any of claims 14, 15 or 18, wherein there is a time delay between the administration of components (i) and (ii).
20. Use of a compound of Formula (I),



Formula (I)

- 15 or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or
pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable
solvents thereof;
in combination with a compound of Formula (II);



Formula (II)

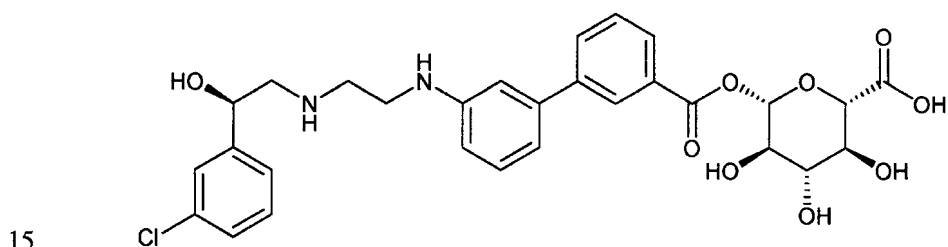
or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

in the preparation of a medicament for the treatment of one or more symptoms
5 associated with overactive bladder.

21. A method of treating one or more symptoms associated with overactive bladder in a mammal, comprising the step of administering to a mammal in need thereof, a therapeutically effective amount of the combination of claim 11.

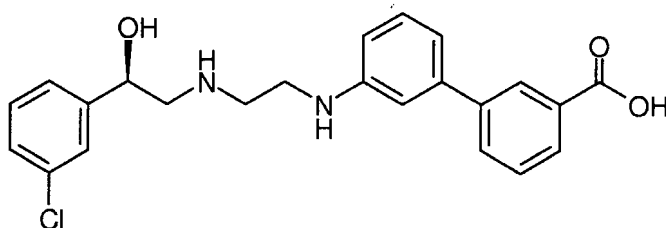
22. A method of treating one or more symptoms associated with overactive
10 bladder in a mammal, comprising the step of administering to a mammal in need thereof, a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of claim 13.

23. The method of any of claims 14-19, wherein component (i) further comprises the compound of Formula (III)



Formula (III).

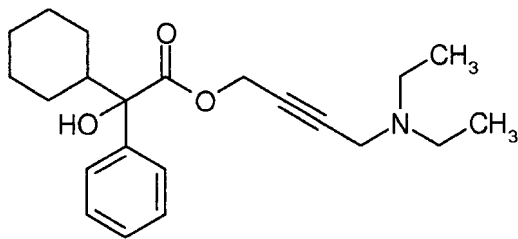
24. A compound of Formula (I),



Formula (I)

20 or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable solvents thereof;

in combination with a compound of Formula (II),



Formula (II)

or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, or
5 pharmaceutically acceptable salts solvated with pharmaceutically acceptable
solvents thereof;
for use in the treatment of one or more symptoms associated with overactive
bladder.

Traducción de
la solicitud
Internacional

(12) Solicitud internacional publicada según el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
9 de febrero de 2012 (09-02-2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/018773 A1
PCT

(51) Clasificación internacional de patentes:
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional
PCT/US2011/046208

(22) Fecha de presentación internacional
2 de agosto de 2011 (02-08-2011)

(25) Idioma de presentación: inglés

(26) Idioma de publicación: inglés

(30) Datos de la prioridad

61/370.171 3 de agosto de 2010 (03-08-2010) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados, excepto los Estados Unidos): ALTHERX, INC. [US/US]; 21 Carriage Path, Chadds Ford, PA 19137 (US)

(72) Inventores y

(75) Inventores / solicitantes (sólo para los Estados Unidos): Caltabiano, Stephen [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US). Ohlstein, Eliot [US/US]; 15 Yeaton Lane, Glenmore, PA 19343 (US). MCCALLUM, Stewart [US/US]; 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agente: MA, Kenneth, et al.; Fox Rothschild LLP, 997 Lenox Drive, Building 3, Lawrenceville, NJ 08648-2311 (US)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,

FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UZ, UG, US, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con informe internacional de búsqueda (art. 21 (3))

(54) Título: COMBINACIONES DE AGONISTAS DEL RECEPTOR BETA-3-ADRENÉRGICO Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO PARA TRATAR VEJIGA HIPERACTIVA

(57) RESUMEN:

Se describen combinaciones farmacéuticas que comprenden un

agonista del receptor beta-3-adrenérgico y un antagonista del receptor de acetilcolina muscarínico y métodos para su uso. Las combinaciones descritas incluyen solabregon y oxibutinina. También se describen métodos de uso de las combinaciones farmacéuticas para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva, por ejemplo, frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria.

COMBINACIONES DE AGONISTAS DEL RECEPTOR BETA-3-ADRENÉRGICO Y
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO PARA TRATAR VEJIGA
HIPERACTIVA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad según 35 U.S.C. §119(e) de la solicitud provisional U.S. N.º 61/370.171, presentada el 3 de agosto de 2010, cuya descripción completa se incorpora en la presente por referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas y métodos para su uso. En particular, la invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden un agonista del receptor beta-3-adrenérgico y un antagonista del receptor de acetilcolina muscarínico (de ahora en más, en la presente mencionado como 'antagonista del receptor muscarínico') y a métodos de uso de estas combinaciones en el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva, por ejemplo, frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La International Continence Society (ICS) definió a la vejiga hiperactiva (OAB) como un síntoma complejo de urgencia, con o sin incontinencia imperiosa, acompañada por frecuencia y nocturia. Los síntomas de vejiga hiperactiva están asociados usualmente con contracciones involuntarias del músculo detrusor (vejiga) creando así un estado de hiperactividad de la vejiga. OAB se clasifica comúnmente en subtipos que incluyen obstrucción neurogénica, idiopática y obstrucción de la salida. OAB neurogénica se atribuye a condiciones neurológicas coexistentes tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal o ACV. La patofisiología subyacente es la interrupción del control de la micción por otro lado ordenada, dando como resultado la sintomatología descrita con anterioridad. La causa de OAB idiopática no está tan bien definida; las alteraciones en la señalización dentro de la vejiga estuvieron implicadas. Finalmente, la OAB se puede asociar con cambios anatómicos en el tracto urinario inferior, por ejemplo, en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga, que puede ser el resultado de una glándula prostática agrandada.

En general, la incidencia de la OAB aumenta con la edad. La relación de hombres a mujeres afectadas depende del grupo etario, pero en general las mujeres tienden a estar más

afectadas que los hombres. La OAB representa una calidad significativa de carga para la vida de los pacientes.

Los antagonistas del receptor muscarínico (también conocidos como antimuscarínicos o anticolinérgicos) tales como Detrol® LA (tolterodina), Ditropan XL® (oxibutinina) y Vesicare® (succinato de solifenacina) representan actualmente las mayores opciones farmacológicas aprobadas y comercializadas para el tratamiento de la OAB. Se cree que los antimuscarínicos reducen la hiperactividad de la vejiga al inhibir la contractilidad de la musculatura lisa de la vejiga. Los médicos y pacientes quedan insatisfechos y desean medicinas con mejor eficacia y tolerabilidad. En particular, hay una incidencia inaceptablemente alta de boca seca y constipación asociada con estas medicaciones. Además, las medicaciones actuales no tratan adecuadamente urgencia, uno de los más molestos síntomas de la OAB. Conforme a ello, aún queda una necesidad por nuevas medicinas y métodos de tratamiento que ofrecen una mejor eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de síntomas asociados con vejiga hiperactiva, por encima y más allá de las terapias disponibles en la actualidad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

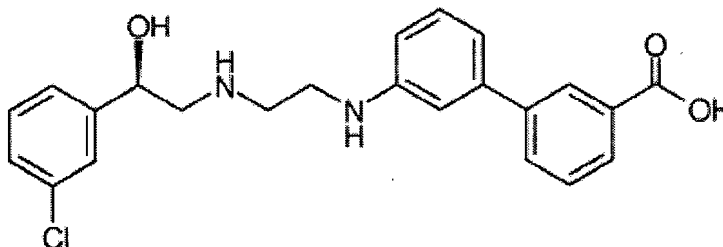
Ahora se descubrió un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva usando una nueva combinación de tratamiento sinérgica. La combinación de tratamiento de acuerdo con la invención comprende un agonista del receptor beta-3-adrenérgico y un antagonista del receptor muscarínico. Los inventores mostraron que esta combinación tiene una eficacia inesperadamente superior para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la OAB.

Conforme a ello, la invención incluye el tratamiento de combinaciones que comprenden (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico y (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico. La invención también comprende métodos de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva en un mamífero usando (i) y (ii), ya sea en una forma de dosis única o por separado. También se proporcionan el uso de las combinaciones en terapia médica y el uso de las combinaciones en la preparación de un medicamento para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva en un mamífero, que comprende

administrar a dicho mamífero:

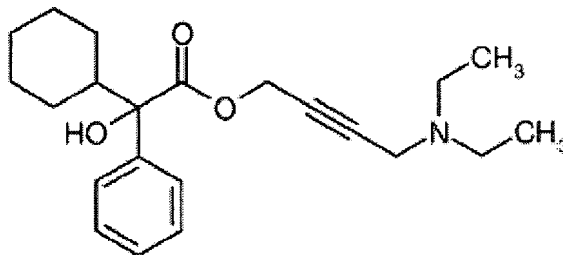
(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),



fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

y (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II)

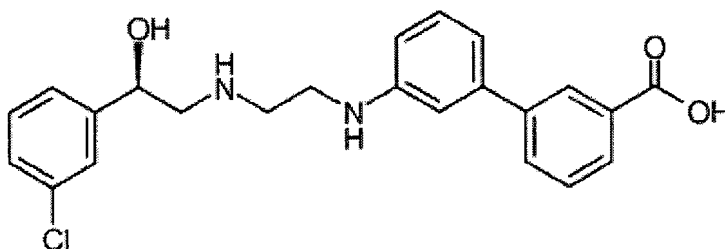


fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende:

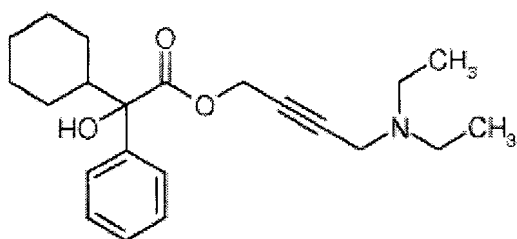
(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),



fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables; y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II),

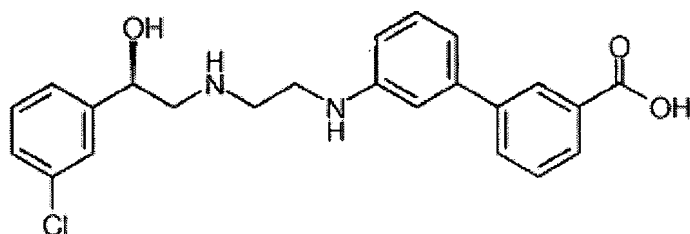


fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),

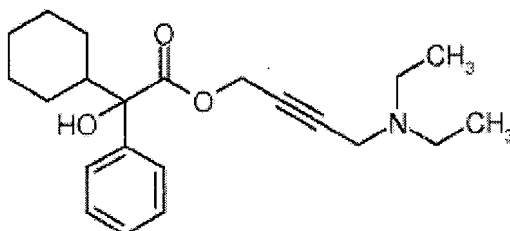


fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II),

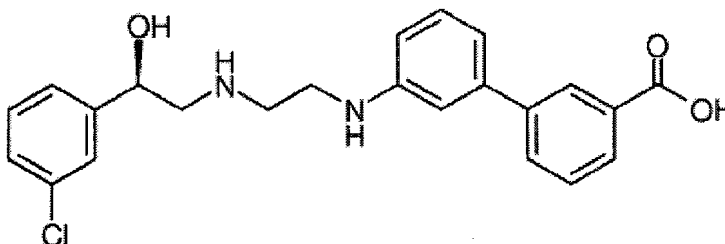


fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia médica.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),

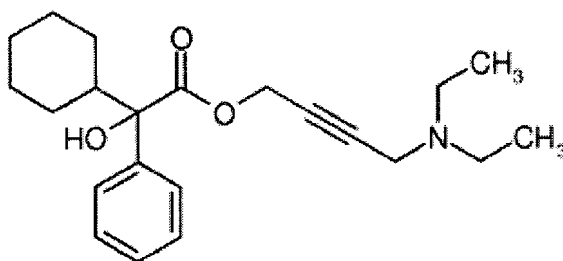


fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II),

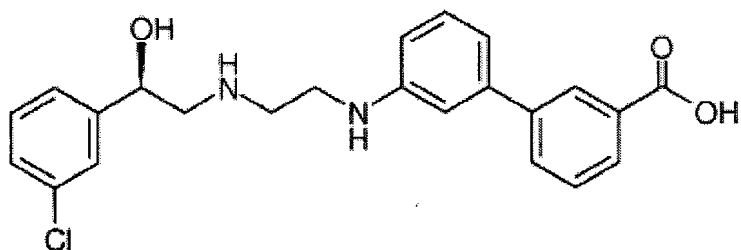


fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una combinación que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),

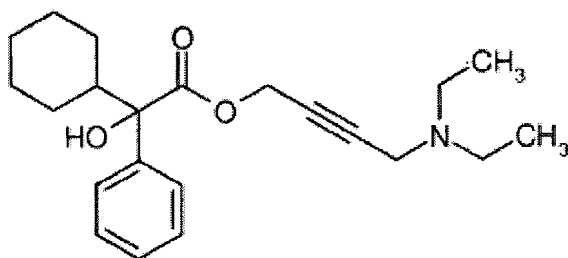


fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvates o sus sales solvatadas farmacéuticamente aceptables;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II)



fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o

sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento de utilidad en el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Inesperadamente, se han descubierto nuevas combinaciones de fármacos sinérgicas que son útiles para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la OAB. Estas combinaciones comprenden (i) un agonista del receptor beta-3-adrenérgico y (ii) un antagonista del receptor muscarínico. Se demostró que estas combinaciones tienen sorprendentemente una mayor eficacia para el tratamiento de al menos un síntoma asociado con la OAB.

Conforme a ello, una forma de realización de la invención incluye combinaciones de tratamiento que comprenden (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico y (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico. En particular, una forma de realización incluye una combinación sinérgica que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del

receptor beta-3-adrenérgico;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico, siendo útil dicha combinación para aliviar uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva (OAB) de una forma sinérgica, versus los componentes individuales (i) y (ii).

Otra forma de realización incluye un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la OAB en un mamífero que comprenden administrar a dicho mamífero:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico, en donde la administración tanto de (i) como de (ii) es efectiva para aliviar uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva (OAB) de una forma sinérgica, versus los componentes individuales (i) y (ii).

En otras formas de realización, también se proporcionan el uso de las combinaciones en terapia médica y el uso de las

combinaciones en la preparación de un medicamento para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la OAB.

En otra forma de realización, los compuestos (i) y (ii) o preparaciones farmacéuticas que los contienen se pueden administrar por separado, con o sin una demora en el tiempo, para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la OAB.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad efectiva" implica aquella cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico o aquella cantidad de una combinación de fármacos o agentes farmacéuticos que producirán la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado, por ejemplo, por un investigador o un médico. Por otra parte, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" implica cualquier cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no recibió tal cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto colateral o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno, tal como se sabe del arte a la fecha de la presente invención. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal, tal como se sabe del arte hasta la fecha de la presente invención.

Conforme a ello, la expresión "cantidad efectiva subterapéutica" indica cualquier cantidad del antagonista del receptor muscarínico que no es terapéuticamente efectiva o es mínimamente terapéuticamente efectiva sola, tal como se sabe del arte a la fecha de la presente invención, pero que, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva del agonista del receptor beta-3-adrenérgico, demuestra un efecto terapéutico sinérgico. En formas de realización particulares de las combinaciones y métodos reivindicados en la presente, se puede usar una dosis menor (dosis subterapéutica) del agente antimuscarínico para producir una eficacia superior de la combinación, mientras se evitan o minimizan los efectos colaterales del agente antimuscarínico.

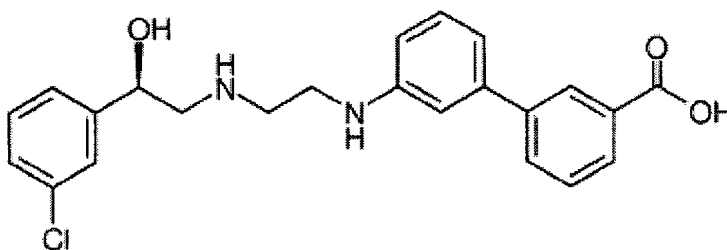
En otra forma de realización de la invención, ya sea el agonista del receptor beta-3-adrenérgico o el antagonista del receptor muscarínico o ambos se pueden combinar en cantidades subterapéuticamente efectivas, tal como se define en el arte a la fecha de la presente invención y aún proporcionan una combinación de utilidad terapéutica debido al efecto terapéutico sinérgico de la combinación farmacológica.

Tal como se usa en la presente, el término "sinérgico" o la frase "de una forma sinérgica" se refieren a la interacción de dos o más fármacos, de modo que su efecto combinado es mayor que la suma de sus efectos individuales. Es decir, el

efecto de la administración de la combinación de (i) y (ii) tal como se definió con anterioridad es mayor que la suma de los efectos de la administración de (i) solo y (ii) solo.

Un aspecto de la invención incluye un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con OAB, que comprende la administración de:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico de fórmula (I),

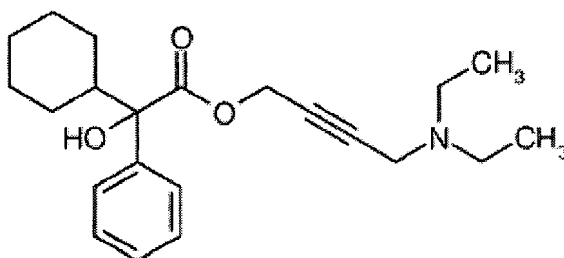


fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico de fórmula (II),



fórmula (II)

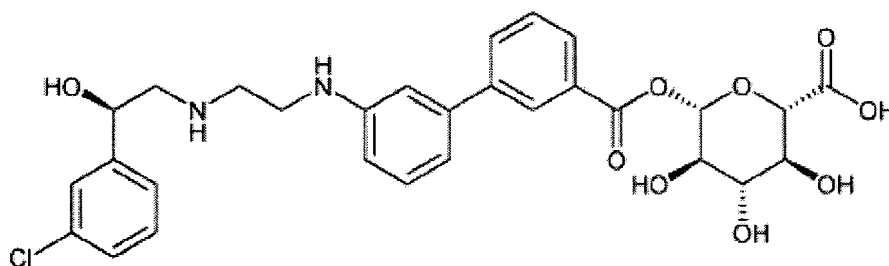
o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de la fórmula (I) tiene el nombre genérico de solabegron. En una forma de realización particular, el compuesto de la fórmula (I) es la sal de clorhidrato y se conoce como clorhidrato de solabegron. La sal de clorhidrato del compuesto de la fórmula (I) tiene el nombre químico clorhidrato de ácido 3'-[(2-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino)etil]amino]-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico. En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (I) es la sal de clorhidrato anhidra del compuesto de la fórmula (I).

La base libre y sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, la sal de clorhidrato, del compuesto de la fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos revelados en la solicitud de patente internacional N.º PCT/EP99/03958, presentada el 9 de junio de

1999 y publicada como WO 99/65877 el 23 de diciembre de 1999; solicitud de patente internacional N.º PCT/GB00/04697, presenta el 8 de diciembre de 2000 y publicada como WO 01/42195 el 14 de junio de 2001; y la solicitud de patente internacional N.º PCT/US01/49355, presenta el 17 de diciembre de 2001 y publicada como WO 2006/113649 el 29 de agosto de 2002.

En otra forma de realización de la invención, el componente (i) tal como se describió con anterioridad también puede comprender el metabolito humano activo primario de solabegron, mostrado como fórmula (III):



fórmula (III).

El compuesto de la fórmula (II) tiene el nombre genérico de oxibutinina. El nombre químico del compuesto de la fórmula (II) es 2-ciclohexil-2-hidróxi-2-fenil-etanoato de 4-dietilaminobut-2-inilo también se conoce como α -hidroxibencenacetato de 4-(dietilamino)-2-butinil- α -ciclohexilo, también conocido como

ciclohexil(hidroxi)fenilacetato de 4-(dietilamino)-2-butin-1-iloo. El compuesto de la fórmula (II) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos proporcionados en la memoria descriptiva de patente UK N.º GB940.540, presentada el 25 de julio de 1961 y publicada el 30 de octubre de 1963. El enantiómero (S) de oxibutinina se puede preparar de acuerdo con los procedimientos del documento EP 0806948 B1. El enantiómero (R) de oxibutinina se puede preparar de acuerdo con los procedimientos del documento US 6.123.961. Se probó que la oxibutinina es segura y efectiva para el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva y se comercializa en forma global.

En una forma de realización, la invención también comprende el uso de agonistas del receptor beta-3-adrenérgico adicional, por ejemplo y sin limitación, aquellos enseñados en la solicitud de patente internacional N.º PCT/EP99/03958, presentada el 9 de junio de 1999 y publicada como documento WO 99/65877 el 23 de diciembre de 1999 o, por ejemplo, Amibegron (SR-58611, Sanofi-Aventis), ritobegron (KUC-7483, Kissel), KAP 204 (N-5984, Kyorin), GS-332 (Mitsubishi Tanabe), YM-178 (Astellas).

Todas las solicitudes de patentes antes mencionadas se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, también se pueden usar antagonistas del receptor muscarínico apropiados adicionales de acuerdo con la presente invención. Estos antimuscarínicos incluyen, pero sin limitación, tolterodina, trospio, solifenacina, darifenacina, propiverina y fesoterodina. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables y (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables y (ii) una cantidad

terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia médica.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal de clorhidrato), solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables y (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables, para usar en la preparación de un medicamento de utilidad en el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva (OAB). Estos síntomas incluyen, sin limitación, frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria. Las combinaciones de (i) y (ii) de la presente invención se pueden usar para tratar diversas combinaciones de síntomas asociados con OAB.

Estas combinaciones de los síntomas de OAB pueden incluir, sin limitación,

frecuencia de urgencia y nocturia; o

frecuencia de urgencia e incontinencia urinaria; o

nocturia e incontinencia urinaria; o

frecuencia de urgencia y nocturia e incontinencia urinaria.

Se entiende que ciertas formas de realización de la invención incluyen el uso de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las formulaciones (I) o (II). Tal como se usa en la presente, la expresión "solvato" o "sal solvatada" se refiere a un complejo de estequiometría variable formada por un soluto (en esta invención, compuestos de las fórmulas (I) o (II) (o una de sus sales)) y un solvente. A los fines de la presente invención, estos solventes pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes apropiados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. En una forma de realización preferida, el solvente es un solvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. En una forma de

realización de mayor preferencia, el solvente es agua, proporcionando un "hidrato".

El agonista del receptor beta-3-adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico se pueden emplear en combinación por administración concomitante en (1) de una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos (forma de dosificación única) o (2) de composiciones farmacéuticas separadas, donde cada composición incluye uno de los compuestos. De modo alternativo, la combinación puede comprender la administración separada de los compuestos de una manera secuencial donde, por ejemplo, ya sea el agonista del receptor beta-3-adrenérgico o el antagonista del receptor muscarínico se administra primero y el otro compuesto se administra en segundo lugar. Esta administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo, es decir, con una demora en el tiempo.

Típicamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales por adición de ácidos derivadas de un nitrógeno en un sustituyente en un compuesto de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables

representativas incluyen los siguientes: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, yoduro de trietilo, trimetilamonio y valerato. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser de utilidad en la preparación de compuestos de esta invención y forman otro aspecto de la invención.

Si bien es posible que, para usar en terapia médica, se pueda utilizar el agonista del receptor beta-3-adrenérgico, antagonista del receptor muscarínico o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar como el

producto químico en bruto, el ingrediente activo o ingredientes activos también se pueden presentar como una composición farmacéutica. Conforme a ello, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente efectivas del agonista del receptor beta-3-adrenérgico y cantidades terapéuticamente efectivas o cantidades subterapéuticamente efectivas del antagonista del receptor muscarínico o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables y uno o varios portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores, diluyentes o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, capaces de formulación farmacéutica y no nocivos para su receptor. La invención también proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla del agonista del receptor beta-3 adrenérgico, antagonista del receptor muscarínico o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sus sales solvatadas farmacéuticamente aceptables, con uno o varios portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de unidad de dosis con una cantidad predeterminada de

ingrediente activo por unidad de dosis. Tal como saben los expertos en la técnica, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá de la condición en tratamiento, la vía de administración y la edad, el peso y la condición del paciente o las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de unidad de dosis con una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria o una fracción apropiada de ella de un ingrediente activo. Por otra parte, estas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte farmacéutico.

El agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico se pueden administrar por medio de cualquier ruta apropiada. Las rutas apropiadas incluyen oral, rectal, nasal y parenteral (incluyendo intravesical, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intradérmica, intratecal y epidural). La administración también puede ser por medio de una bomba vesical o liberación sostenida en la vejiga.

Se apreciará que la ruta preferida pueda variar, por ejemplo, con la condición del receptor de la combinación. También se apreciará que cada uno de los agentes administrados

se pueda administrar por las mismas rutas o por rutas diferentes y que el agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico se pueden formar juntos en una composición / formulación farmacéutica.

El método de la presente invención también se puede emplear con otros métodos terapéuticos de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención incluyen así la administración del agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico, así como el uso opcional de otros agentes terapéuticos que incluyen otros agonistas del receptor beta-3-adrenérgico o antagonistas del receptor muscarínico. Esta combinación de agentes se puede administrar juntos o separados y, cuando se administra por separado, puede producirse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, tanto cerca como alejados en el tiempo. Las cantidades de los compuestos del agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico y los otros agentes farmacéuticamente activos opcionales y los tiempos de administración relativos se seleccionarán a fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o

gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o whips; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tales como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un portador farmacéutico triturado de modo similar como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presentes agentes saborizantes, conservantes y colorantes.

Las cápsulas se obtienen preparar una mezcla en polvo tal como se describió con anterioridad y rellenando vainas de gelatina formadas. Los deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de envasado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Más aún, cuando se desee o se necesite, también se pueden

añadir agentes aglutinantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la granulación. La mezcla en polvo se puede correr a través de una máquina tableteadora y, si el resultado son lingotes de forma imperfecta, se pueden romper en gránulos y los gránulos se pueden lubricar y reincorporar en la mezcla. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantan y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o pegando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensándola en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, triturándolo de forma apropiada, con un diluyente o una base tal como se describió con anterioridad y, opcionalmente, con un aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, un aliginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tales como bentonita,

caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tales como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y tamizado. Como una alternativa, se evita la adhesión con las matrices formadoras de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada luego se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con portador inerte de flujo libre y se comprimen en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o pegado. Se puede proporcionar un recubrimiento claro u opaco protector que consiste en un sello de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir tinturas a estos recubrimientos para distinguir las diferentes unidades de dosis.

Se pueden preparar fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma de dosis única de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de los compuestos. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa apropiadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se

pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivo saborizante como aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares.

De ser apropiado, las formulaciones de unidades de dosis para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, recubriendo o embutiendo el material particulado en polímeros, ceras o similares.

Los agentes para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los agentes para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden suministrar por medio del uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores farmacológicos dirigibles. Estos polímeros pueden incluir, sin limitación,

polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamid-fenol, polihidroxietilaspartamida-fenol o polietilenoxidepolilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Por otra parte, los compuestos se pueden acoplar con una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos para quedar en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche por iontoforesis como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes,

tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de una dosis o de varias dosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales y se pueden almacenar en una condición liofilizada que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Se ha de entender que, además de los ingredientes mencionados particularmente con anterioridad, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en el arte respecto del tipo de formulación en cuestión; por ejemplo, aquellos apropiados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

También se contempla en la presente invención una combinación farmacéutica que incluye el agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico. En otra forma de realización, la combinación farmacéutica incluye el agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico y opcionalmente al menos un agonista del receptor beta-3-adrenérgico o antagonista del

receptor muscarínico adicionales. El agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico y el agonista del receptor beta-3-adrenérgico o antagonista del receptor muscarínico adicionales son como se describen en la presente con anterioridad.

Las cantidades terapéuticamente efectivas del agonista del receptor beta-3-adrenérgico y cantidades terapéuticamente efectivas o cantidades subterapéuticamente efectivas del antagonista del receptor muscarínico y opcionalmente el agonista del receptor beta-3-adrenérgico o antagonista del receptor muscarínico adicional se administran a un mamífero. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los agentes administrados de la presente invención dependerá de una cantidad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del mamífero, la condición precisa que requiere de tratamiento, la gravedad de la condición, la naturaleza de la formulación y la vía de administración. Por último, la cantidad terapéuticamente efectiva será a discreción del médico o veterinario tratante. Además, se puede administrar una menor dosis (dosis subterapéutica) del agente antimuscarínico para proporcionar una superior eficacia de la combinación mientras controla los efectos colaterales del agente antimuscarínico.

La invención incluye el tratamiento de toda condición que

es susceptible al agonismo del receptor beta-3-adrenérgico o antagonismo del receptor muscarínico, o una condición que es susceptible tanto al agonismo del receptor beta-3-adrenérgico como al antagonismo del receptor muscarínico.

A pesar de no desear quedar ligado por cualquier teoría particular, se cree que los agonistas del receptor beta-3-adrenérgico, tal como solabegron, ejercen un efecto al unir los receptores beta-3-adrenérgicos, dando como resultado la relajación del músculo liso de la vejiga. Se cree que los antagonistas del receptor muscarínico, como oxibutinina, actúan por bloqueo de la contracción de la vejiga mediada por el nervio parasimpático. El hecho de que los fármacos que afectan estos dos diferentes mecanismos de acción provean un efecto sinérgico era tanto desconocido como inesperado hasta la fecha.

Los ejemplos de condiciones asociadas con una hiperactividad de la musculatura lisa que son apropiadas para el tratamiento usando una combinación que comprende el agonista del receptor beta-3-adrenérgico y el antagonista del receptor muscarínico de la presente invención incluyen OAB, síndromes gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino inflamatorio (IBD), colitis ulcerativa, y similares. La combinación farmacéutica de la presente invención puede ser efectiva, por ello, en el

ECG	electrocardiograma
-----	--------------------

g (gramos)	mg (miligramos)
IR	liberación inmediata
L (litros)	mL (mililitros)
µL (microlitros)	mol (moles)
M (molar)	mM (milimolar)
N (normal)	kg (kilogramo)
mmol (milimoles)	TA (temperatura ambiente)
min (minutos)	h (horas)
QID	cuatro veces por vía
XL	liberación extendida

1. Estudio de interacción farmacológica con sujetos humanos sanos

Se realizó un estudio de interacción farmacológica en voluntarios humanos sanos, usando dosis orales repetidas de solabegron y oxibutinina administrados solos, así como en combinación entre sí, a fin de evaluar los efectos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, tal como se mide por medio de los volúmenes de residuos posmiccionales

(PVR). El PVR se midió en sujetos tratados con cada agente solo, así como en combinación en el estado estable.

El estudio era un estudio cruzado de tres vías, con dosis repetidas, abierto, aleatorizado de dos cohortes en sujetos adultos sanos. En el estudio, se usaron dos formulaciones comercializadas de oxibutinina: i) Ditropan IR®, que es (IR) oxibutinina de liberación inmediata; y ii) Ditropan XL® que (XL) oxibutinina de liberación extendida. La dosis diaria total dada era de 20 mg. Solabegron se administró como comprimidos. Los detalles de la composición en comprimido de solabegron usada se proporcionan en la Tabla 1 (composición A).

Al primer cohorte (n = 14 sujetos) se administró solabegron 200 mg BID (100 mg x 2) solo durante 5 días, seguido en el segundo período por oxibutinina IR 5 mg QID solo durante 5 días y en el período de dosificación final, se administró una combinación de solabegron 200 mg BID (100 mg x 2) con oxibutinina IR 5 mg QID durante un período de 5 días.

A un segundo cohorte (n = 12 sujetos) se administró solabegron 200 mg BID (100 mg x 2) solo durante 5 días, seguido en el segundo período por oxibutinina XL 10 mg BID solo durante 5 días y en el período de dosificación final, se administró una combinación de solabegron 200 mg BID (100 mg x

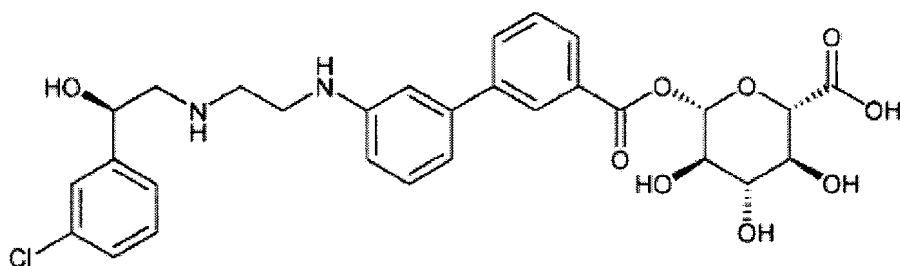
2) con oxibutinina XL 10 mg BID durante un período de 5 días.

Cada sesión de estudio se separó con un período de lavado de al menos 5 días. Las evaluaciones de seguridad incluían signos vitales, exámenes físicos de control de presión arterial ambulatorios (ABPM), ensayos de seguridad de laboratorio clínico, ECG de 12 derivaciones, volumen de PVR, para evaluar el potencial de retención urinaria y eventos adversos. PVR también se utilizó como un biomarcador de la relajación de la musculatura lisa de la vejiga para determinar si el solabegron combinado con oxibutinina tenía un mayor efecto sobre la relajación que cualquier compuesto solo en sujetos sanos.

Finalmente, se tomaron muestras de sangre para el análisis farmacocinético de concentraciones en plasma, de ser apropiado:

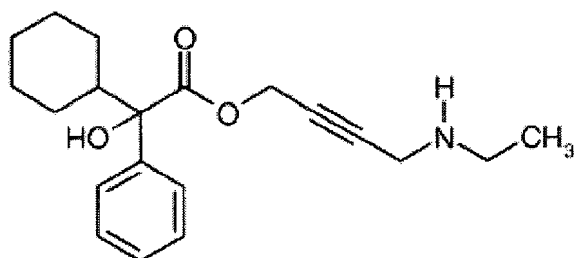
- solabegron y su metabolito activo primario tal como se muestra en la presente más abajo;
- R-oxibutinina, S-oxibutinina y los metabolitos R-desetil oxibutinina y S-desetil oxibutinina tal como se muestra en la presente más abajo.

Metabolito activo primario de solabegron, fórmula (III):



fórmula (III)

Metabolito activo primario de oxibutinina es desetiloxibutinina, fórmula (IV):



fórmula (IV)

Solabegron comprimido composición A

La composición A se preparó por mezcla y granulación húmeda de los ingredientes (a) a (e), Tabla 1, en un mezclador / granulador de alto cizallamiento apropiado. Los ingredientes (f) a (h) se añadieron a la granulación seca, se secaron y se comprimieron. Se cubrieron comprimidos prensados con un recubrimiento acuoso de película.

Tabla 1. Composición A

82

COMPONENTE	UNIDAD DE FÓRMULA (mg)	FUNCIÓN
Ingredientes de granulación en húmedo		
(a) GW427353, B, sustancia activa	110*	Ingrediente activo
(b) MANITOL 60	119,25	Relleno
(c) METILCELULOSA, METHOCEL A15 PREMIUM LV	10	Aglutinante
(d) CROSCARMELOSA SÓDICA	10	Disgregante
(e) POLOXÁMERO F 68	2,5	Tensioactivo
Ingredientes extragranulares		
(f) CROSCARMELOSA SÓDICA	5	Disgregante
(g) ESTEARATO DE MAGNESIO	2,5	Lubricante
(h) DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0,75	Deslizante
Total	250	

*100 mg después de la corrección de pureza y conversión de

sal/base.

Resultados del estudio de interacción farmacológica - volumen PVR

Se realizaron barridos de ultrasonido de la vejiga para medir los volúmenes el día 1 (un día antes del período de dosificación) y el día 6 (sexto día del período de dosificación) de cada sesión de estudio.

Los sujetos dosificados con solabegron solo u oxibutinina IR sola mostraron un incremento medio de la línea de base de 4,4 mL y 45,7 mL en el volumen de PVR, respectivamente, mientras que los sujetos dosificados con la combinación de solabegron y oxibutinina IR mostraron inesperadamente un aumento medio de la línea de base de 79,8 mL. Los sujetos dosificados con oxibutinina XL sola mostraron un aumento medio de la línea de base de 20,2 mL en el volumen de PVR mientras que los sujetos dosificados con la combinación de solabegron y oxibutinina XL mostraron inesperadamente un aumento medio de la línea de base de 50,8 mL en el volumen PVR. Estos datos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de PVR

Ingredientes activos administrados	Aumento medio de la línea de base (mL)
solabegron	4,4
oxibutinina IR	45,7
oxibutinina XL	20,2
solabegron y oxibutinina IR	79,8
solabegron y oxibutinina XL	50,8

Estos datos indican que, en sujetos sanos, el solabegron administrado solo mostraban mínimos cambios en los volúmenes de PVR y la oxibutinina IR o XL administrada sola mostró cambios modestos en el volumen de PVR, pero solabegron y ya sea oxibutinina IR u oxibutinina XL administradas en combinación mostraron mayores aumentos en los volúmenes de PVR en cada caso que lo esperado del efecto aditivo de los dos ingredientes activos. Cuando la oxibutinina IR se usa como el antimuscarínico, el PVR del tratamiento de combinación es de 79,8 mL versus 50,1 mL para la suma de PVR de los fármacos administrados de forma individual. De modo similar, cuando la oxibutinina XL se usa como el antimuscarínico, el PVR del tratamiento de combinación es de 50,8 mL versus 24,6 mL para

la suma de PVR de los fármacos administrados de forma individual. La última comparación muestra un aumento de más del 100% para el tratamiento de combinación contra los tratamientos individuales.

Esto se interpreta como evidencia de sinergia farmacológica en el tratamiento de combinación que indica una mayor eficacia en el tratamiento de uno o varios de los síntomas de la OAB, dado que la retención de más fluido en el ensayo de PVR indica que los músculos de la vejiga están más relajados, aumentando así la capacidad de la vejiga.

2. Efectos de la combinación de agonistas del beta-adrenoceptor y antimuscarínicos en la contractilidad de la vejiga en ratas

La estimulación de nervios eferentes para la vejiga urinaria da como resultado la liberación de acetilcolina (ACh) que estimula los receptores muscarínicos posfuncionales (M3) en la musculatura lisa de la vejiga urinaria, resultando en la contracción y posterior micción. Los receptores M2 se expresan funcionalmente en la musculatura lisa de la vejiga humana y también puede desarrollar un papel en la contractilidad de la vejiga, sin embargo, con mayor probabilidad, indirectamente mejorando las contracciones mediadas por M3 e inhibiendo la

relajación mediada por el β -adrenoceptor. Se cree que los fármacos antimuscarínicos trabajan primariamente bloqueando los receptores M3, inhibiendo así las contracciones asociadas con la vejiga hiperactiva.

Otro enfoque para tratar vejiga hiperactiva implica direccionar β 3-adrenoceptores, que también se ubican en la musculatura lisa de la vejiga urinaria. La estimulación de β 3-adrenoceptores posfuncionales da como resultado la generación de cAMP y la producción de una relajación directa de la musculatura lisa de la vejiga.

A fin de investigar una posible sinergia farmacológica en la combinación de las vías de muscarínicos y beta receptores, la combinación del antagonista muscarínico oxibutinina y el agonista beta-3 adrenoceptor CL-316.243 (un agonista β 3-AR de roedor muy selectivo y potente) se ensayó en respuestas inducidas por (estimulación de campo eléctrico) en cortes de vejiga urinaria de ratas.

Se suspendieron bandas longitudinales de músculo detrusor de rata en cámaras de baño de órganos que contenían solución oxigenada de Krebs (pH 7.4, gasificada con 95% de O_2 y 5% de CO_2 a 37 °C). Se añadió prazosina (1 μ M) a la solución de Krebs a fin de bloquear los α 1-adrenoceptores. Se midieron las respuestas de la vejiga usando transductores isométricos y se

registraron usando un sistema de adquisición de datos. Los tejidos se dejaron equilibrar bajo tensión de reposo de 1,0 g durante 60 min. Después del período de equilibración, las bandas se expusieron a KCl (80 mM) para medir su viabilidad. Los tejidos se lavaron y se equilibraron durante otro período de 45 min. Las bandas de vejiga se sometieron luego a EFS usando los siguientes parámetros: corriente máxima 800 mA, frecuencia de 15 Hz, pulso cuadrado de 0,1 ms, trenes de 4 s cada 2 min. Después de aproximadamente 15 min (cuando se estabilizaron las contracciones de EFS), se incubó el antagonista selectivo β_2 -adrenoceptor ICI-118551 (30 nM) durante 15 min. Después de la estabilización de la respuesta contráctil, se obtuvo una curva de concentración-respuesta para cada banda de vejiga por adición de CL-316.243 u oxibutinina (1 nM a 10 μ M) (o vehículo correspondiente) en incremento de concentración por unidad log.

En la primera serie de experimentos, se determinó que la oxibutinina en una concentración de 10 nM produjo una mínima concentración de la banda inducida por EFS (aproximadamente 15%).

En una segunda serie de experimentos, se añadió una concentración simple de oxibutinina a 10 nM (determinada a partir de la primera serie de experimentos) a cámaras de baño orgánico seguido por diversas dosis de CL-316.243 para

proporcionar una curva de concentración-respuesta para CL-316.243.

En presencia de una dosis efectiva mínima de oxibutinina, había un desplazamiento aproximado de 3,5 veces hacia la izquierda de la curva de concentración-respuesta a CL-316.243. La EC_{50} para inhibir la contracción de la vejiga por CL-316.243 era de 7,2 nM; sin embargo, en presencia de oxibutinina (10 nM), la EC_{50} era de 2,1 nM.

Además, la inhibición máxima de contracciones inducidas por EFS por CL-316.243 solo era del 65%, sin embargo, en presencia de oxibutinina (10 nM), la inhibición por CL-316.243 logró una inhibición del 80%.

Las diferencias en los valores de EC_{50} y la inhibición de la respuesta máxima eran estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Estos datos indican que había una sinergia farmacológica significativa de la eficacia de inhibición de la contracción de la vejiga con la combinación de un agente antimuscarínico con un agonista selectivo del beta-3-adrenoceptor.

Traducción de
las reivindicaciones

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico,

siendo útil dicha combinación para aliviar uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva (OAB) de una forma sinérgica, versus los componentes individuales de (i) y (ii).

2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva están seleccionados del grupo que consiste en frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria.

3. La combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dicho agonista del receptor beta-3-adrenérgico comprende solabegron o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable solvatada con su solvente farmacéuticamente aceptable.

4. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho antagonista del receptor muscarínico comprende oxibutinina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables o una de sus sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con solvente farmacéuticamente aceptable.

5. Un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichos uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva están seleccionados del grupo que consiste en frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en donde los componentes (i) y (ii) se coadministran.

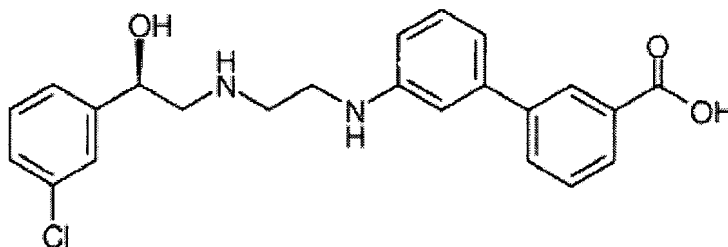
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde los componentes (i) y (ii) están contenidos en una forma de dosificación única.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en donde los componentes (i) y (ii) se administran por separado.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 9, en donde hay una demora temporal entre la administración de los componentes (i) y (ii).

11. Una combinación que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),

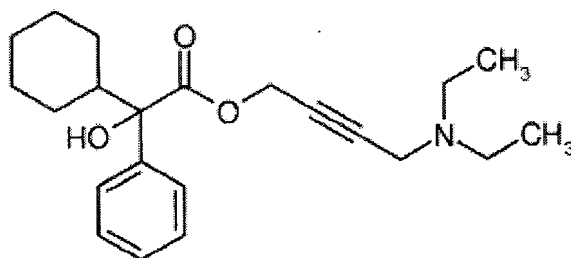


fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II),



fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables.

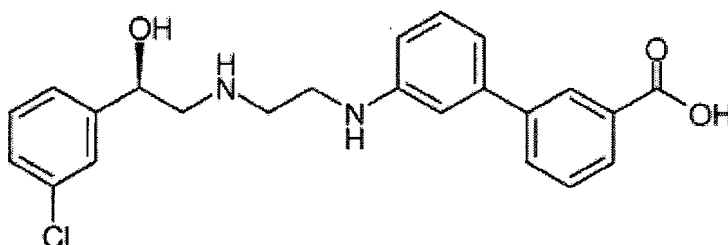
12. La combinación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la sal del compuesto de la fórmula (I) comprende la sal de clorhidrato.

13. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, que también comprende uno o varios portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un método de tratamiento de uno o varios síntomas

asociados con la vejiga hiperactiva en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),

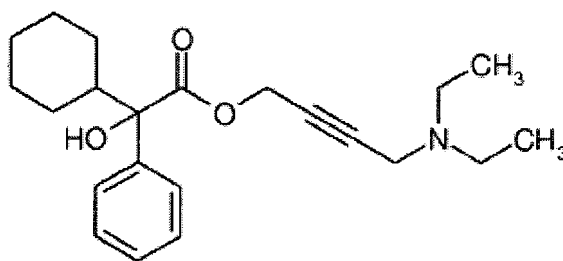


fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II),



fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dichos uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva están seleccionados del grupo que consiste en frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria.

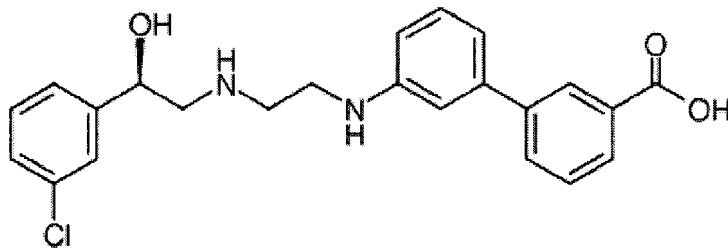
16. El método de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en donde los componentes (i) y (ii) se coadministran.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde los componentes (i) y (ii) están contenidos en una forma de dosificación única.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en donde los componentes (i) y (ii) se administran por separado.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 ó 18, en donde hay una demora temporal entre la administración de los componentes (i) y (ii).

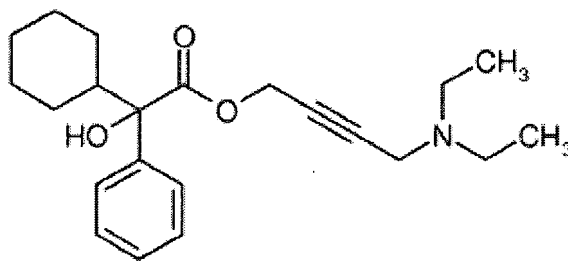
20. Uso de un compuesto de la fórmula (I),



fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

en combinación con un compuesto de la fórmula (II),



fórmula (II)

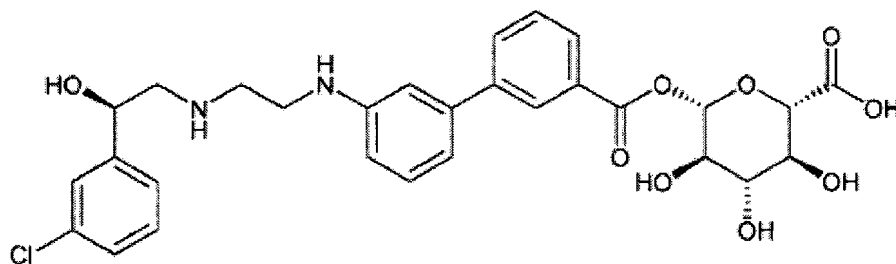
o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva.

21. Un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva en un mamífero, que comprenden la etapa de administración a un mamífero que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación de acuerdo con la reivindicación 11.

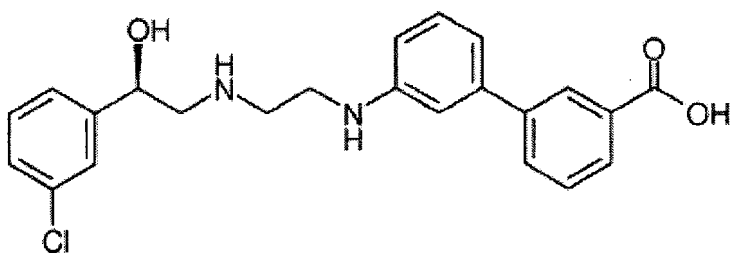
22. Un método de tratamiento de uno o varios síntomas asociados con la vejiga hiperactiva en un mamífero, que comprende la etapa de administración a un mamífero que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13.

23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-19, en donde el componente (i) también comprende el compuesto de la fórmula (III)



fórmula (III).

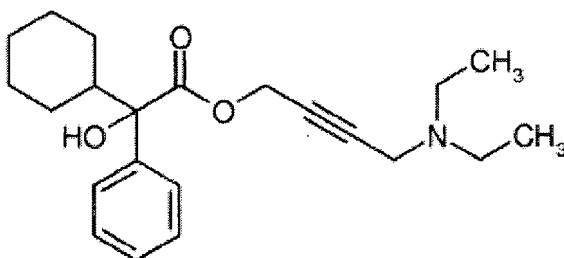
24. Un compuesto de la fórmula (I),



fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

en combinación con un compuesto de la fórmula (II),



fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables solvatadas con sus solventes farmacéuticamente aceptables;

para usar en el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva.

RESUMEN:

Se describen combinaciones farmacéuticas que comprenden un agonista del receptor beta-3-adrenérgico y un antagonista del receptor de acetilcolina muscarínico y métodos para su uso. Las combinaciones descritas incluyen solabregon y oxibutinina. También se describen métodos de uso de las combinaciones farmacéuticas para el tratamiento de uno o varios síntomas asociados con vejiga hiperactiva, por ejemplo, frecuencia de urgencia, nocturia e incontinencia urinaria.

Informe de
Búsqueda Internacional
con su Traducción.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/046208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/137 A61K31/216 A61P13/10
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

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

EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2010/118291 A2 (AUSPEX PHARMACEUTICALS INC [US]; ZHANG CHENGZHI [US]) 14 October 2010 (2010-10-14) paragraph [0035] paragraph [0002] claims 20,29	1,2,4-10
X	WO 03/024483 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; KONO YUTAKA [JP]; HAMADA KAORI [JP];) 27 March 2003 (2003-03-27) the whole document	1,2,4-10
X	EP 1 258 253 A1 (ASAHI CHEMICAL IND [JP]) 20 November 2002 (2002-11-20)	1,2,4-10
Y	claims 3,4	3
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 2011

Date of mailing of the international search report

26/09/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/046208

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/043942 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; NAGABUKURO HIROSHI [US]; EDMONDSON SCOTT D []) 14 April 2011 (2011-04-14) claims 1-20 -----	1,2,4-10
X	WO 2008/121268 A1 (MERCK & CO INC [US]; FRENKL TARA [US]; GREEN STUART A [US]; MACINTYRE) 9 October 2008 (2008-10-09) claims 1-16 -----	1,2,4-10
Y		3
X	US 2004/122014 A1 (MAMMEN MATHAI [US] ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24) paragraph [0255] paragraph [0265] -----	1,2,4-10
Y		3,11-24
Y	HICKS ALEXANDRA ET AL: "GW427353 (solabegron), a novel, selective beta(3)-Adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 323, no. 1, October 2007 (2007-10), pages 202-209 URL, XP000002658787, ISSN: 0022-3565 the whole document -----	3,11-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/046208

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010118291 A2	14-10-2010	US 2010286275 A1	11-11-2010
WO 03024483 A1	27-03-2003	NONE	
EP 1258253 A1	20-11-2002	AU 2710301 A	07-08-2001
		CA 2398199 A1	02-08-2001
		WO 0154728 A1	02-08-2001
		US 2003018061 A1	23-01-2003
WO 2011043942 A1	14-04-2011	NONE	
WO 2008121268 A1	09-10-2008	AU 2008233232 A1	09-10-2008
		CA 2681749 A1	09-10-2008
		EP 2141992 A1	13-01-2010
		JP 2010522751 A	08-07-2010
		US 2010113469 A1	06-05-2010
US 2004122014 A1	24-06-2004	US 2008091034 A1	17-04-2008

Informe de búsqueda internacional

Número de solicitud internacional: PCT/US2011/046208

A. Clasificación del objeto		
INV. A61K31/137 A61K31/216 A61P13/10		
ADD.		
De acuerdo con la clasificación internacional de patentes (IPC) o tanto la clasificación internacional como IPC.		
B. Campos investigados		
Documentación mínima investigada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)		
A61K A61P		
Documentación investigada distinta de la clasificación en la medida en que estos documentos estén incluidos en los campos investigados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, de ser práctico, términos de búsqueda usados)		
EPO-International, BIOSIS, EMBASE, datos de WPI		
D. Documentos considerados relevantes		
Categoría*	Mención de documento, con indicación, de ser apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante respecto del número de

		reivindicación
X, P	WO 2010/118291 A2 (AUSPEX PHARMACEUTICALS INC [US]; ZHANG CHENGZHI [US] 14 de octubre de 2010 (14-10- 2010) párrafo [0035] párrafo [0002] reivindicaciones 20, 29	1, 2, 4-10
X	WO 03/024483 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; KONG YUTAKA [JP]; HAMADA KAORI [JP]; 27 de marzo de 2003 (27-03-2003) todo el documento	1, 2, 4
X	EP 1 258 253 A1 (ASAHI CHEMICAL IND [JP] 20 de noviembre de 2002 (20-11- 2002)	1, 2, 4-10
Y	reivindicaciones 3, 4	3
☒ Otros documentos se enumeran en la continuación de la casilla C		
☒ Ver anexo de familia de patentes		
* Categorías especiales de documentos citados		
"A" documento que define el estado general del arte que no se		

considera de particular relevancia

"E" documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L" documento que puede arrojar dudas acerca de las reivindicaciones de prioridad o que está citado para establecer la fecha de publicación de otra mención u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero posterior a la fecha de prioridad reivindicada

"T" posterior documento publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero citada para comprender el principio o teoría subyacente a la invención

"X" documento de relevancia particular, la invención reivindicada no se puede considerar novedosa o no se puede considerar que implique una etapa inventiva cuando el documento se toma solo

"Y" documento de relevancia particular, la invención reivindicada no se puede considerar que implique una etapa inventiva cuando el documento está combinado con uno o varios otros documentos, siendo obvia esta combinación para un

experto en el arte		
"&" miembro del documento de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha del correo del informe de búsqueda internacional	
13 de septiembre de 2011	26-09-2011	
Nombre y dirección postal de la ISA	Oficial autorizado	
European Patent Office, P.B.	Albayrak, Timur	
5818 Patentlaan 2		
Países Bajos 2280 HV Rijswijk		
Teléfono: (+31-70) 340-2040		
Fax: (+31-70) 340-3016		
C (continuación) Documentos considerados relevantes		
Categoría*	Mención de documento, con indicación, de ser apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante respecto del número de reivindicación
X, P	WO 2011/043942 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; NAOABUKURO HIROSHI [US]; EDMONDSON SCOTT D []) 14 de abril de 2011 (14-04-2011) reivindicaciones 1-20	1, 2, 4-10
X	WO 2008/121268 A1 (MERCK & CO INC [US]; FRENKL TARA [US]; GREEN	1, 2, 4-10

	STUART A [US]; MACINTYRE)	
	9 de octubre de 2008 (9-10-2008)	
Y	reivindicaciones 1-16	3
X	US 2004/122014 A1 (MAMMEN MATHAI [US] ET AL) 24 de junio de 2004 (24-06-2004)	1, 2, 4-10
Y	párrafo [0255]	3, 11-24
	párrafo [0265]	
Y	HICKS ALEXANDRA ET AL: "GW427353 (solabegron), a novel, selective beta(3)-Adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 323, no. 1, octubre de 2007 (10-2007), páginas 202-209 URL, XP000002658787, ISSN: 0022-3565	3, 11-24
	todo el documento	

Informe Internacional de Búsqueda

Solicitud internacional Número PCT/IB2011/046208

Información de los miembros de la familia de patentes

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2010118291 A2	14-10-2010	US 2010286274 A1	11-11-2010
WO 03024483 A1	27-03-2003	Ninguno	
EP 1258253 A1	20-11-2002	AU 2710301 A	07-08-2001
		CA 2398199 A1	02-08-2001
		WO 0154728 A1	02-08-2001
		US 2003018061 A1	23-01-2003
WO 2011043942 A1	14-04-2011	Ninguno	
WO 2008121268 A1	09-10-2008	AU 2008233232 A1	09-10-2008
		CA 2681749 A1	09-10-2008
		EP 2141992 A1	13-01-2010
		JP 2010522751 A	08-07-2010
		US 2010113469 A1	06-05-2010
US 2004122014 A1	24-06-2004	US 2008091034 A1	17-04-2008



No. 13-040980- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 16:35:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 107

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español; tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen).
☐	Dibujos de ser estos pertinentes:
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐