



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 293 849**

② Número de solicitud: 200650034

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **31.05.2005**

⑩ Prioridad: **31.05.2004 ES 200401312**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.03.2008

⑦ Solicitante/s: **Laboratorios Almirall, S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

⑦ Inventor/es: **Gras Escardo, Jordi;**
Llenas Calvo, Jesús;
Ryder, Hamish y
Orviz Díaz, Pío

⑦ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

⑤ Título: **Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y agonistas β -adrenérgicos.**

⑤ Resumen:

Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y agonistas β -adrenérgicos.

Una combinación que comprende (a) un β 2 agonista y (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos, el cual es 3R-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano, en forma de una sal que contiene un anion X, el cual es un anion farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.

ES 2 293 849 A1

DESCRIPCIÓN

Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y agonistas β -adrenérgicos.

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

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

10 Antecedentes de la invención

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

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

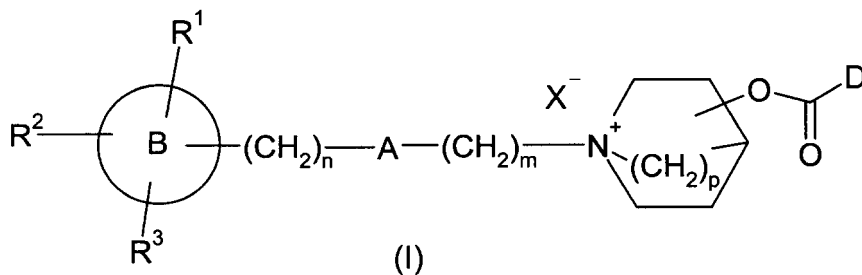
20 Las combinaciones de fármacos en las que los ingredientes activos actúan a través de diferentes vías fisiológicas se conocen por ser terapéuticamente útiles. Con frecuencia, la ventaja terapéutica se produce porque la combinación puede conseguir un efecto terapéuticamente útil usando menores concentraciones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

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

Descripción de la invención

De modo sorprendente, se ha encontrado ahora que una combinación de ciertos antagonistas específicos de receptores muscarínicos M3 (denominados a continuación antagonistas de M3 de la invención) con agonistas β_2 -adrenérgicos (denominados a continuación agonistas β_2) produce efectos secundarios cardíacos significativamente menores tales como taquicardia, que las combinaciones propuestas en la técnica, manteniendo sin embargo una fuerte actividad en el tracto respiratorio.

45 Por consiguiente, la presente invención da a conocer una combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I)



60 en la que:

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

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

ES 2 293 849 A1

presentando cada uno de R⁴ y R⁵ independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando juntos un anillo alicíclico; o R¹ y R² forman juntos un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico,

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

A representa un grupo -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- o -NR⁶-, representando cada uno de R⁶ y R⁷ independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando R⁶ y R⁷ juntos un anillo alicíclico;

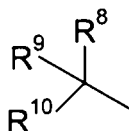
m es un número entero que varía de 0 a 8 con la condición de que cuando m = 0, A no es -CH₂-;

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

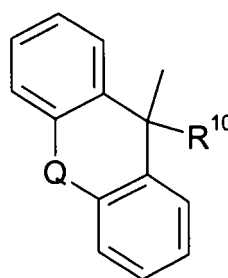
azoniabicclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de los carbonos asimétricos;

D representa un grupo de fórmula i) ó ii):

i)

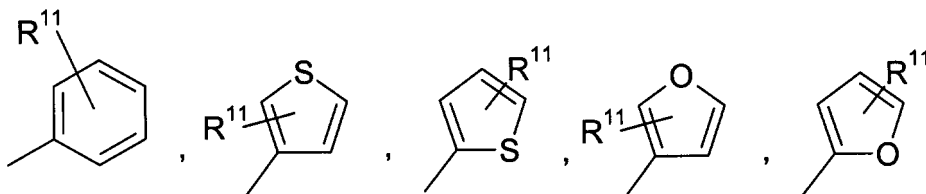


ii)

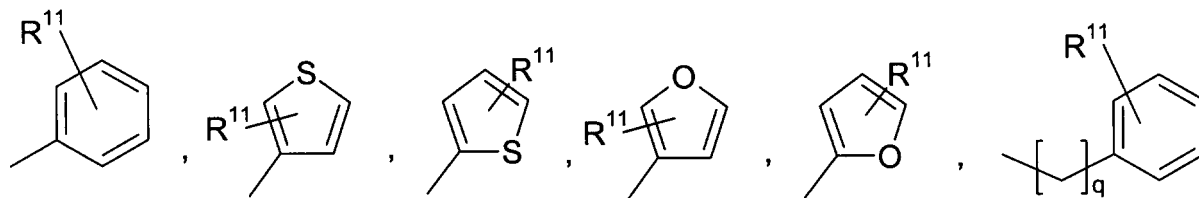


en la que R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o metilo o un grupo -CH₂OH;

R⁸ representa



R⁹ representa un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno que contiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alquino que contiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo seleccionado de:



en la que R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo ciano, -CO₂R¹², -NR¹²R¹³, siendo R¹² y R¹³ iguales o distintos y seleccionándose de hidrógeno y grupo alquilo inferior lineal o ramificado

Q representa un enlace simple, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- ó -CH=CH-; y

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

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

ES 2 293 849 A1

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

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

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

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

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

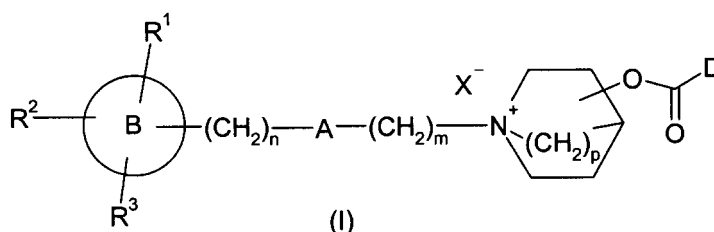
El anillo aromático como el citado en la presente memoria contiene, de forma típica, de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos aromáticos incluyen ciclopentadienilo, fenilo y naftalenilo.

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

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

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

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



en la que:

- B es un anillo fenilo, un grupo heteroaromático C₄ a C₈ que contiene uno o más heteroátomos o un grupo naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo o bifenilo;
- cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o un grupo fenilo, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ o -CF₃ o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por un grupo hidroxilo o alcoxi, representando cada uno de R⁴ y R⁵ independientemente un átomo de hidrógeno,

ES 2 293 849 A1

un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando juntos un anillo alicíclico; o R^1 y R^2 forman juntos un anillo aromático, alicíclico o heterocíclico,

- n es un número entero que varía de 0 a 4;

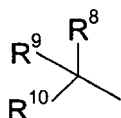
• A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^6-$, $-\text{CR}^6=\text{CH}-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^6-$, representando cada uno de R^6 y R^7 independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado o formando R^6 y R^7 juntos un anillo alicíclico;

- m es un número entero que varía de 0 a 8 con la condición de que cuando $m = 0$, A no es $-\text{CH}_2-$;

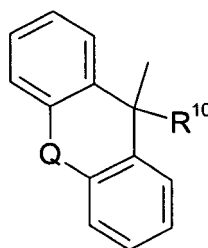
• p es un número entero que varía de 1 a 2 y la sustitución en el anillo azoniabícíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de los carbonos asimétricos;

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

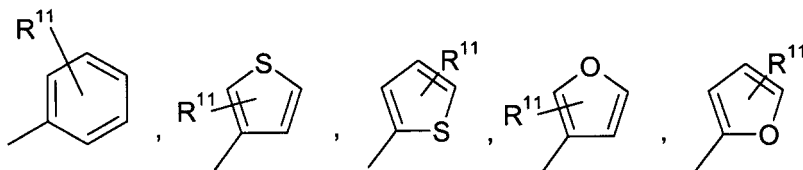
i)



ii)



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

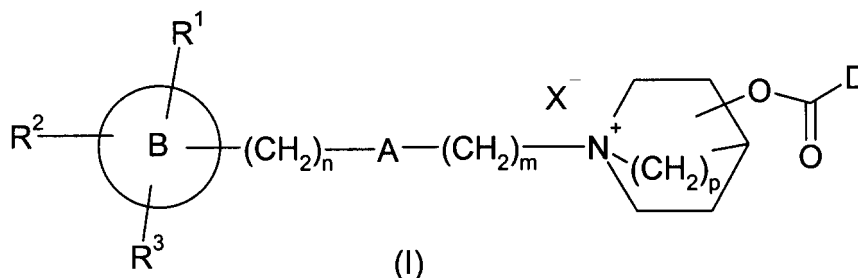


en las que R^{11} representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado y Q representa un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$; y

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

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

Una realización preferida de la presente invención es una combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M_3 de fórmula (I)



en la que:

B representa un grupo fenilo;

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

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

n es cero;

ES 2 293 849 A1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

También se proporciona el uso de (a) un antagonista β_2 para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal mediante administración conjunta simultánea, concurrente, por separado o secuencial con (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano).

La invención también proporciona el uso de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal mediante administración conjunta simultánea, concurrente, por separado o secuencial con (a) un agonista β_2 , en particular en un paciente humano o animal que padece un estado patológico cardíaco previamente existente o un estado patológico que se agravaría con taquicardia.

La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar un paciente humano o animal que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3, comprendiendo el procedimiento la administración simultánea, concurrente, por separado o secuencial a dicho paciente de una cantidad eficaz de (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β_2 .

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

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

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un agonista β_2 ; y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), en asociación con (c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un kit de partes que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

Se proporciona además un envase que comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β_2 para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

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

Una realización de la presente invención es que la combinación, producto, kit de partes o envase comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores

muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β_2 como únicos compuestos activos.

5 También es una realización de la presente invención el uso de b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β_2 sin ningún otro compuesto activo para
10 la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal.

Los agonistas β_2 preferidos que se usarán en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reprotterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, hidrocloreto de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1 H-quinolina-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles
20
25
30

Los agonistas β_2 preferidos que se usarán en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reprotterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.
35

Puesto que los antagonistas de M3 de la invención tienen una duración prolongada de acción, se prefiere que éstos se combinen con agonistas β_2 de acción prolongada (también conocidos como LABA). Los fármacos combinados se podrían administrar de este modo una vez al día.
40

LABA particularmente preferidos son formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Son más preferidos salmeterol, formoterol y QAB-149. Son todavía más preferidos salmeterol y formoterol, en particular xinafoato de salmeterol y fumarato de formoterol.
45

Los siguientes se pueden considerar ejemplos representativos de ácidos adecuados para la formación de sales de adición de los agonistas β_2 : ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico; y ácido trifluoroacético. Además, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriormente citados.
50

Una realización preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.
55
60

Una realización particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.
65

Otra realización de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 seleccionado del grupo consistente en bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-

ES 2 293 849 A1

ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

5 De acuerdo con una realización de la invención el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y el agonista β_2 es formoterol, en particular fumarato de formoterol.

10 De acuerdo con otra realización de la invención el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es un compuesto de fórmula (I) y en particular 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano) y el agonista β_2 es salmeterol, en particular xinafoato de salmeterol.

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

20 Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas β_2 son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidroclicloruro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1 H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolín-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidroclicloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas β_2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónico, fluocinolona acetónico, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodon, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

45 Ejemplos de antagonistas de LTD4 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas β_2 son tomelukast, Ibudilast, pobelukast, pranlukast hidrato, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1 H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletal)-[1,3,4]tiadiazolo [3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT número PCT/EP03/12581.

Ejemplos de inhibidores adecuados de quinasa del egfr que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas β_2 son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidroclicloruro de erlotinib, dihidroclicloruro de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolín-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

60 Ejemplos de inhibidores de quinasa p38 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas β_2 son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(terc-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst PII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

65 Ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas β_2 son besilato de nelpitanto, dapitanto, lanepitanto, hidroclicloruro de vofopitanto, aprepitanto, ezlopitanto, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-dehidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina C-1.7-0-3.1

ES 2 293 849 A1

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

10 Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de cualquier trastorno que sea susceptible de aliviarse por antagonismo simultáneo, concomitante o secuencial de receptores muscarínicos M3 y estimulación de receptores β adrenérgicos, en particular receptores β_2 adrenérgicos. Así, la presente solicitud incluye un procedimiento de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

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

20 Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el agonista β_2 y cualquier otro compuesto activo opcional se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones farmacéuticas destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por vía diferente.

25 En una realización, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con un agonista β_2 -adrenérgico para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

30 En una realización preferida, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano) junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación 35 con un agonista β_2 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un envase que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y un agonista β_2 -adrenérgico para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

45 En otra realización, la presente invención consiste en un envase que comprende un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y un agonista β_2 para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

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

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

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

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

65 Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el agonista β_2 y cualquier otro compuesto activo opcional se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se va a tratar, por ejemplo, oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, tabletas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, tabletas y similares); tópica (como cremas, pomadas, lociones,

ES 2 293 849 A1

pulverizadores nasales o aerosoles y similares); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa y similares); o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión y similares).

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

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

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

20 Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen celulosas, estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, goma arábiga, almidones, lactosa y sacarosa.

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

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

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

40 El acondicionamiento o envasado de la formulación puede ser adecuado para la liberación de dosis unitaria o multidosis. En el caso de liberación multidosis, la formulación se puede dosificar previamente o dosificarse en uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican de este modo en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) varias dosis únicas y (c) multidosis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan por medio de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, por medio de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar totalmente el uso de gases propulsores.

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

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

ES 2 293 849 A1

ciones a presión están contenidas por lo general en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y acoplado a un pulsador dotado de una boquilla.

5 Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10 μ , con preferencia de 2 a 5 μ . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a 20 μ son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Con preferencia, las partículas serán
10 cristalinas.

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

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

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

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional,
30 por ejemplo, una crema, pomada, loción o pomada espesa o están en forma de un emplastro, parche o membrana medicado.

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

Las relaciones en peso especificadas más adelante se basan en el compuesto (b) expresado como bromuro de 3(R)-
40 (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y las bases libres de los agonistas β_2 salmeterol y formoterol que se prefieren de forma particular conforme a la invención.

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

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

Por ejemplo, sin limitar el alcance de la invención a las mismas, las combinaciones en las que se usa bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como (b) y se usa fumarato de formoterol como (a), las composiciones conforme a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 μ g de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 2,5 a 30 μ g de fumarato de formoterol.
55

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas conforme a la invención pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y (a) en el caso de salmeterol, en una relación en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:30 a 400:1, preferiblemente 1:25 a 200:1, preferiblemente 1:20 a 100:1, más preferiblemente de 1:15 a 50:1.
60

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran normalmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el salmeterol están presentes juntos en dosis de 5 a 5000 μ g, preferiblemente de 10 a 2000 μ g, más preferiblemente, de 15 a 1000 μ g, incluso más preferiblemente de 20 a 800 μ g por cada dosis.
65

ES 2 293 849 A1

Por ejemplo, sin limitar el alcance de la presente invención a las mismas, las combinaciones en las que se usa bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano como (b) y se usa xinafoato de salmeterol como (a), las composiciones conforme a la invención pueden contener por ejemplo, de 20 a 1000 μg de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y de 15 a 300 μg de xinafoato de salmeterol

Los ejemplos anteriormente citados de dosis posibles aplicables para las combinaciones conforme a la invención se sobreentiende que se refieren a dosis por cada aplicación. No obstante, no se interpretará que estos ejemplos excluyen la posibilidad de administrar las combinaciones conforme a la invención varias veces. Dependiendo de las necesidades médicas, los pacientes pueden recibir también varias aplicaciones de inhalación. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones conforme a la invención, por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos o tres aplicaciones o puff con un inhalador de polvo, un MDI y similares) por la mañana de cada día de tratamiento. Como ejemplos de dosis anteriormente citados solo se sobreentienden como ejemplos de dosis por cada aplicación (es decir, por puff), la aplicación múltiple de las combinaciones conforme a la invención conduce a varias dosis de los ejemplos anteriormente citados. La aplicación de las composiciones conforme a la invención puede ser por ejemplo una vez al día o, dependiendo de la duración de la acción del agente anticolinérgico, dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días.

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

Cada dosis unitaria contiene adecuadamente de 20 μg a 1000 μg y, con preferencia, de 50 μg a 300 μg de un antagonista de M3 conforme a la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de 1 μg a 300 μg y, preferiblemente de 5 μg a 100 μg de un agonista β_2 conforme a la invención.

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

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

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

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

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

Ejemplo 1

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

ES 2 293 849 A1

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2.500

Ejemplo 3

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Formoterol	10
Lactosa	2.500

Ejemplo 4

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

Ejemplo 5

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

Ejemplo 7

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

Actividad farmacéutica

Las composiciones anteriores son ejemplos específicos de realizaciones preferidas de la invención, en las que se combina un antagonista de M3 de fórmula I con un agonista β_2 . Estas nuevas combinaciones presentan ventajas terapéuticas significativas con respecto a las combinaciones de antagonistas de M3 y un agonista β_2 ya conocidas en la técnica.

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de fórmula I con un agonista β_2 , tal como salmeterol o formoterol, produce menores efectos secundarios cardíacos de forma significativa y consistente, tales como taquicardia, que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropio con salmeterol o formoterol.

Los siguientes ejemplos comparativos describen las propiedades ventajosas de las combinaciones que comprenden los antagonistas de M3 más preferidos de la invención, es decir, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Materiales y procedimientos

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

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

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

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

Resultados

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

- Compuesto 1: 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Compuesto 2: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Tiotropio: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

ES 2 293 849 A1

- Salmeterol: 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Formoterol: 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

5 Se estudiaron las siguientes combinaciones:

- Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más formoterol a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- 10 • Compuesto 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Compuesto 2 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- 15 • Tiotropio a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más formoterol a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Tiotropio a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$

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

TABLA 1

Tratamiento	Frecuencia cardíaca máxima (latidos/min)	Duración del efecto – $t_{50\%}$ (min)
Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Formoterol a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	166 \pm 11	40 \pm 18 (a)
Tiotropio a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Formoterol a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	206 \pm 18	155 \pm 26
Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	157 \pm 14	25 \pm 10 (b)
Compuesto 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	214 \pm 25	65 \pm 18 (c)
Compuesto 2 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	227 \pm 15	35 \pm 5 (b)
Tiotropio a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	206 \pm 14	130 \pm 10

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

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

La combinación del compuesto 1 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$) más formoterol produjo un menor aumento de la frecuencia cardíaca que tiotropio más formoterol, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. (Fig. 1)

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

La combinación del compuesto 1 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$) más salmeterol también produjo un menor aumento en la frecuencia cardíaca que tiotropio más salmeterol. La diferencia no fue estadísticamente significativa (Fig. 2).

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

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

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

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

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

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

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

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3, que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.
2. Una combinación según la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores muscarínicos M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.
3. Una combinación según la reivindicación 1 o 2, en donde el agonista β_2 se selecciona del grupo que comprende arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK 159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-1491, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.
4. Una combinación según la reivindicación 3, en donde el agonista β_2 se selecciona del grupo que comprende formoterol, salmeterol y QAB-149 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.
5. Una combinación según la reivindicación 4, en donde el agonista β_2 es fumarato de formoterol.
6. Una combinación según la reivindicación 4, en donde el agonista β_2 es xinafoato de salmeterol.
7. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por que los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una sola composición farmacéutica.
8. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticoesteroides, (c), antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egrf-quinasa, (e) inhibidores de p38 quinasa y (f) agonistas del receptor NK1.
9. Una combinación según la reivindicación 8, en donde el compuesto activo (c) se selecciona del grupo que consiste en (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticoesteroides.
10. Uso de (a) un agonista β_2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 y (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2, para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a antagonismo de M3 en un paciente.
11. Uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
12. Un producto que comprende (a) un agonista β_2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, y (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad respiratoria según la reivindicación 10 u 11.
13. Un producto según la reivindicación 12, que comprende además un compuesto activo (c), según la reivindicación 8 o 9.
14. Un kit de envases separados, que comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2 junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, para el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad respiratoria según la reivindicación 10 u 11.
15. Un kit según la reivindicación 14, que comprende además un compuesto activo (c), según la reivindicación 8 o 9.
16. Un envase que comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2 y (a) un agonista β_2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria según cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11.
17. Un envase según la reivindicación 16, que comprende además un compuesto activo (c) según la reivindicación 8 o 9.
18. Uso de (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2 para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2

ES 2 293 849 A1

según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria según la reivindicación 10 u 11.

5 19. Uso de (a) un agonista β_2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, para la preparación de un medicamento, para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria según se define en la reivindicación 10 u 11.

10 20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10, 18 y 19, en donde el paciente padece una cardiopatía preexistente o un problema que se agravaría por una taquicardia.

15

20

25

30

35

40

45

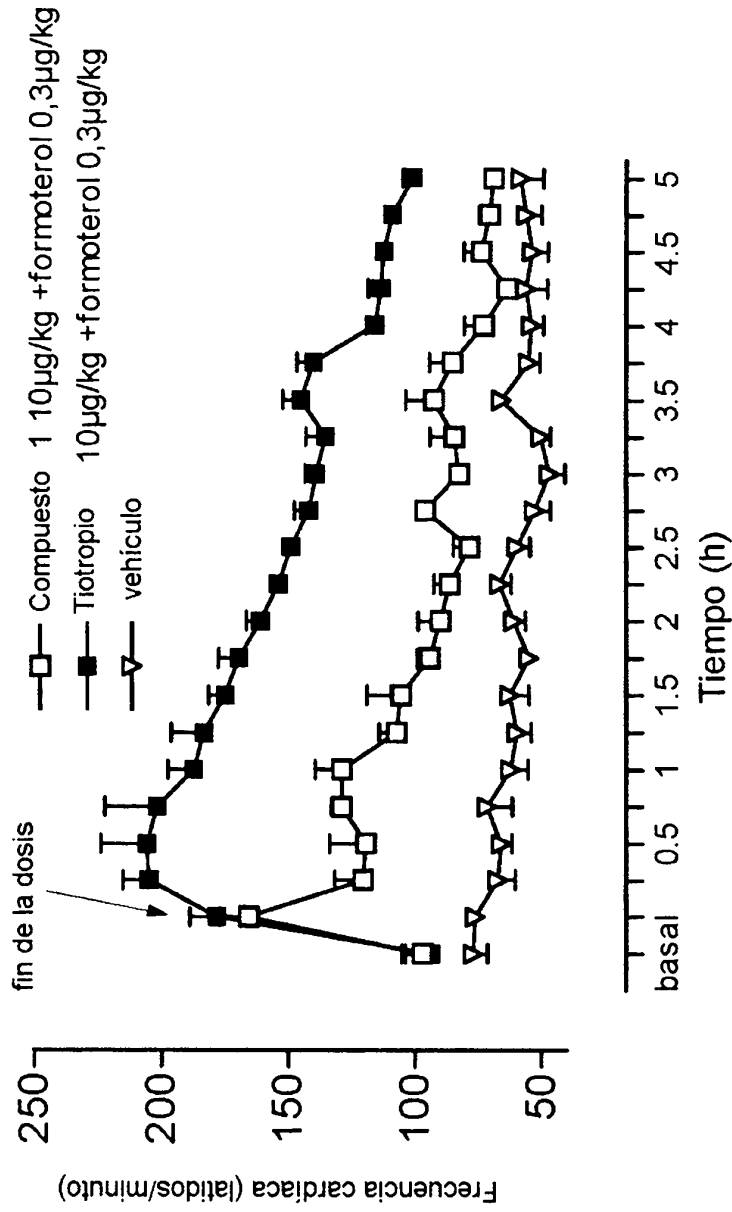
50

55

60

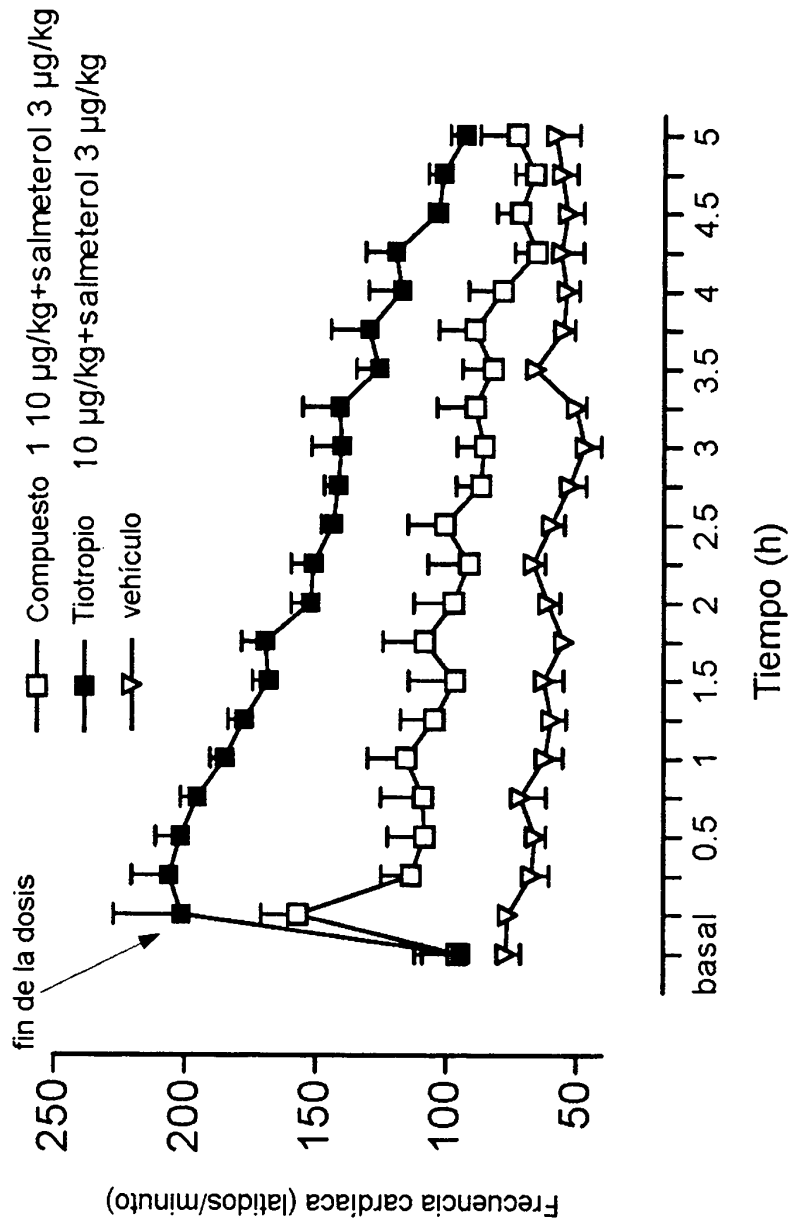
65

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



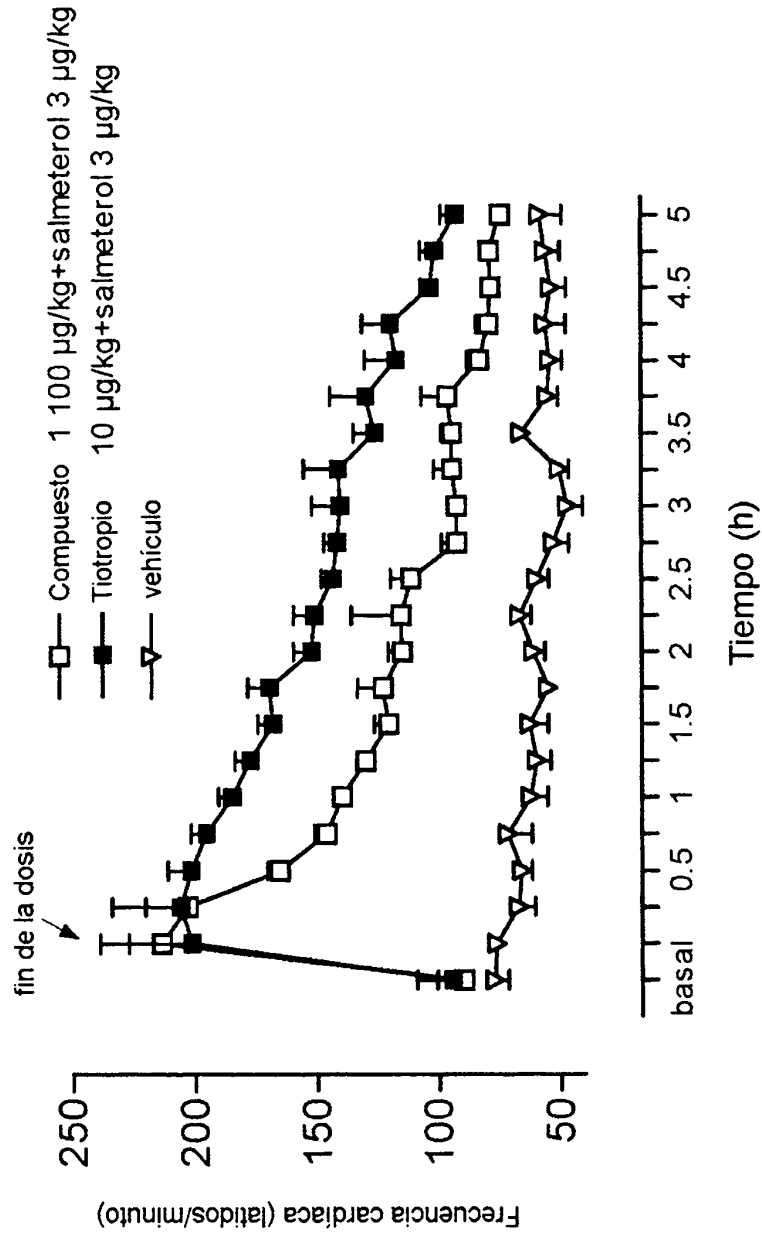
N=3. Análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls. Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos ($p < 0,001$).

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



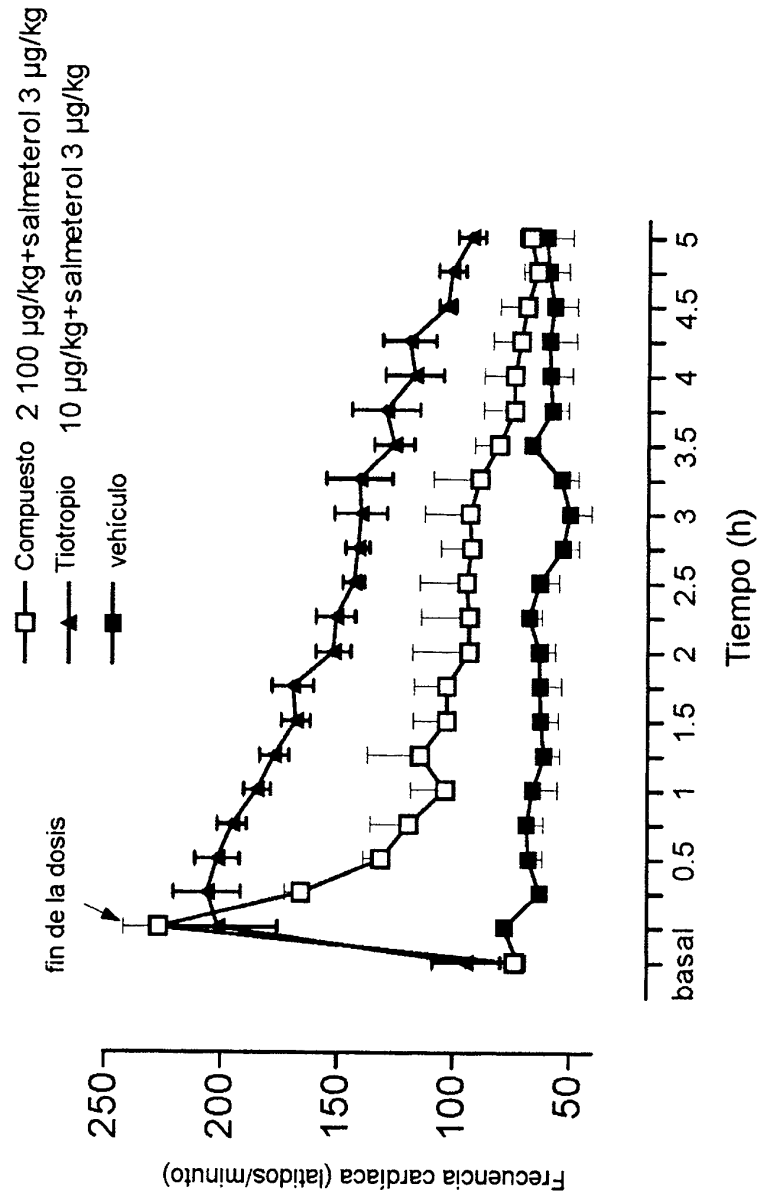
N=3. Análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls. Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos ($p < 0,001$).

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



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

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



N=3. Análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls. Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos (p<0,0001).



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 293 849

② N° de solicitud: 200650034

③ Fecha de presentación de la solicitud: **31.05.2005**

④ Fecha de prioridad: **31.05.2004**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2193098 T3 (ALMIRALL PRODEFARMA AG) 01.11.2003, página 1, líneas 1-21; ejemplo 44; reivindicaciones 1,22,32-35.	1,2,7-20
Y		3-6
Y	US 6433027 B1 (BOZUNG et al.) 13.08.2002, columnas 1,2; reivindicaciones.	3-6
A	WO 0238154 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 16.05.2002, todo el documento.	1-20
A	WO 03000241 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 03.01.2003, todo el documento.	1-20
A	WO 03087094 A2 (ALMIRALL PRODEFARMA AG) 23.10.2003, página 1, líneas 14-31; reivindicaciones 1,32,33.	1-20
A	WO 02053564 A2 (ALMIRALL PRODEFARMA AG) 11.07.2002, página 1, líneas 18-34; reivindicaciones 1,33-36.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
15.02.2008

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)