

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 525**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08843784 .3**

96 Fecha de presentación: **30.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2216021**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva**

30 Prioridad:

02.11.2007 JP 2007285802

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, MASANORI;
UKAI, MASASHI y
OHTAKE, AKIYOSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 393 525 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un producto farmacéutico, en particular, a una composición farmacéutica que es útil como agente terapéutico para los síntomas que acompañan a la vejiga hiperactiva tales como tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria, en particular a una composición farmacéutica que contiene (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principios activos. Además, la presente invención se refiere al uso de la combinación y a la terapia con la combinación de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de los síntomas que acompañan a la vejiga hiperactiva tales como tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria.

Antecedentes de la técnica

La vejiga hiperactiva se define como una denominación de una enfermedad que provoca tenesmo vesical de manera frecuente. Aunque la hiperplasia prostática se puede ejemplificar como una de las causas de vejiga hiperactiva, existen muchos casos en los que la causa es ambigua, que se denominan vejiga hiperactiva idiopática. Además, aunque la vejiga hiperactiva a veces se acompaña de polaquiuria y de incontinencia urinaria, no siempre se limita a la enfermedad acompañada de polaquiuria y de incontinencia urinaria. Es decir, en el caso de vejiga hiperactiva leve, un paciente es sensible al sentido de deseo de orinar y con frecuencia tiene un sentido de deseo de orinar pero, en realidad, puede retener su orina durante un cierto período de tiempo. Sin embargo, incluso en el caso de la vejiga hiperactiva leve, hay una fuerte demanda de mejoras en vista de la QOL del paciente (Calidad de Vida). Por otro lado, la vejiga hiperactiva grave a veces se presenta acompañada por polaquiuria y por incontinencia urinaria. La polaquiuria es un estado en el que el número de veces de micción es superior a lo habitual y normalmente es de dos o más veces por la noche y de ocho o más veces durante 24 horas. La incontinencia urinaria define como un estado en el que hay un problema social o higiénico debido a una pérdida involuntaria de orina, y se clasifica en incontinencia urinaria por presión abdominal que tiene lugar cuando se aplica presión abdominal al toser o al estornudar, incontinencia urinaria de urgencia en la que la necesidad de orinar se produce de repente, con pérdida de orina antes de que un paciente llegue a un inodoro, incontinencia urinaria de tipo mixto de la incontinencia urinaria por presión abdominal con impulso de incontinencia urinaria, y similares.

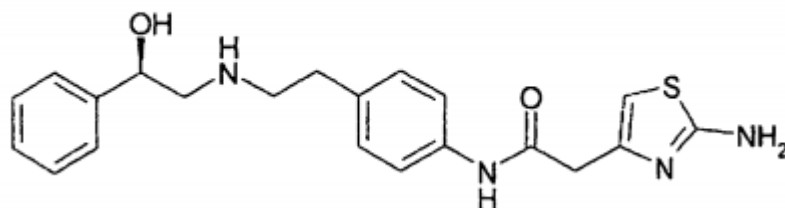
Los agentes anticolinérgicos se usa principalmente para el tratamiento de los síntomas que acompañan a la vejiga hiperactiva, pero hay algunos casos en los que se presenta la expresión de los efectos secundarios que acompañan a las acciones anticolinérgicas, tales como boca seca, estreñimiento, visión borrosa, o similares. Por lo tanto, no se puede afirmar que siempre se consigan resultados terapéuticos satisfactorios. Adicionalmente, en la actualidad existe un agonista del receptor adrenérgico β_3 en ensayo clínico en forma de un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva, pero en vista de la expresión de sus efectos o sus efectos secundarios como un producto farmacéutico, todavía existen muchos factores poco claros.

En estas circunstancias, existe un documento que desvela el tratamiento de la disfunción de la vejiga mediante una composición farmacéutica que contiene un agente antimuscarínico y un agonista del receptor adrenérgico β_3 (Documento de Patente 1).

El presente documento menciona un gran número de compuestos, contemplando cada uno de ellos un agente antimuscarínico y un agonista del receptor adrenérgico β_3 para su combinación, pero no tiene una descripción específica de la combinación de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

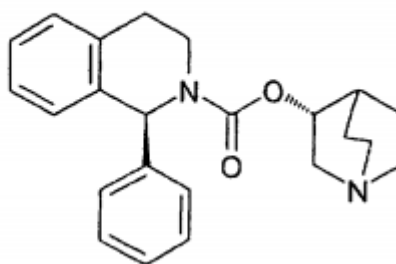
Existe una divulgación con respecto a que (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida tiene una acción agonista del receptor adrenérgico β_3 y es útil como un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva cuando se usa como un agente único (Documento de Patente 2). Además, la estructura química de este compuesto es como sigue a continuación y se conoce como YM178.

[Quím. 1]



Existe una divulgación con respecto a que (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo tiene actividades antagonistas del receptor M_3 y es útil como un agente terapéutico para la vejiga inestable cuando se usa como un agente único (Documento de Patente 3). Además, la "vejiga inestable", como se usa en el Documento de Patente 3 tiene el mismo significado que "vejiga hiperactiva". Además, la estructura química de este compuesto es como sigue a continuación y también se conoce como solifenacina o YM905.

[Quím. 2]



[Documento de Patente 1] Folleto de la Publicación Internacional WO 2004/047838

[Documento de Patente 2] Folleto de la Publicación Internacional WO 2004/041276

[Documento de Patente 3] Folleto de la Publicación Internacional WO 96/20194

Divulgación de la Invención

Problema que la Invención tiene que Resolver

Se proporciona una composición farmacéutica, de forma específica un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva, que contiene (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, se proporcionan el uso de la combinación y la terapia de combinación de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Medios para Solucionar el Problema

Los presentes inventores han investigado un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva que contiene un agente anticolinérgico y un agonista del receptor adrenérgico β_3 , y como resultado, han encontrado que la expresión de un efecto terapéutico excelente para la vejiga hiperactiva se consigue de forma particular mediante la combinación de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

- [1] una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- [2] la composición farmacéutica de [1], en la que la (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida;
- [3] la composición farmacéutica de [1] ó [2], en la que el (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el succinato de (1S)-1-fenil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo;

[4] la composición farmacéutica de una cualquiera de [1] a [3], que comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable,

[5] una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 10 mg a 100 mg en términos de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida, y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,5 mg a 10 mg en términos de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo;

[6] la composición farmacéutica de [5], que comprende de 10 mg a 100 mg de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida, y de 0,5 mg a 10 mg de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo;

[7] la composición farmacéutica una cualquiera de [1] a [6], que es un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva;

[8] la composición farmacéutica de una cualquiera de [1] a [7], que es una preparación para su administración oral;

[9] uso de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompaña a la vejiga hiperactiva, que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

[10] uso de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[11] una composición farmacéutica que comprende (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un principio activo, que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[12] una composición farmacéutica que comprende (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo, que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva que contiene (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva que contiene (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención se refiere al uso de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva, que comprende la administración a un paciente de cantidades eficaces de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Efectos de la Invención

Una composición farmacéutica que contiene, como principios activos, (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar como un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva.

Breve Descripción de los Dibujos

[Fig. 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra una tasa de cambio para el aumento de la presión intravesical provocado por carbacol, que se muestra en los Ejemplos, para cada uno de los grupos de administración.

Mejor Modo de Llevar a cabo la Invención

Más adelante en el presente documento, la presente invención se describirá al detalle.

En la presente memoria descriptiva, el "agente terapéutico para la vejiga hiperactiva" se refiere a un fármaco que alivia especialmente la aparición frecuente del tenesmo vesical en un paciente, y de este modo convierte el número de veces de micción y el estado de micción en un estado más normal. No hace falta mencionar que incluye no solamente un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva que acompaña a la hiperplasia prostática sino también un agente terapéutico para la vejiga hiperactiva acompañada con tenesmo vesical, incontinencia urinaria, y polaquiuria.

R)-2-(2-Aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es un principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención está fácilmente disponible, por ejemplo, por un método que se describe en el Folleto de la Publicación Internacional WO 99/20607, un método obvio para una persona experta en la materia, o un método modificado del mismo.

(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es un principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención también está fácilmente disponible, por ejemplo, por un método que se describe en el Documento de Patente 3 como se ha descrito anteriormente, un método obvio para una persona experta en la materia, o un método modificado del mismo.

La "sal farmacéuticamente aceptable" en "(R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y "(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cada uno se refiere a sales con ácidos que se describen en el Folleto de la Publicación Internacional WO 99/20607, ó en el Documento de Patente 3 como se ha descrito anteriormente, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición ácida con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditolil tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similar, y bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similar, sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetil leucina y similares, sales de amonio y otros.

"(R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y "(1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser uno de los diversos hidratos y solvatos, y polimorfismo, y cada uno de ellos se incluye en los principios activos de la composición farmacéutica de la presente invención. Además, la presente invención incluye una composición farmacéutica que contiene compuestos que están marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

Determinadas realizaciones de la presente invención se muestran a continuación.

(1) Entre la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención; la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que la (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida.

(2) Entre la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva el cual se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de la presente invención; la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en los que el (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo es succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo.

(3) Entre la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva el cual se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención; la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que la cantidad a contener de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 10 mg a 100 mg en términos de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida. En otra realización, la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que la cantidad a contener de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 10 mg, 25 mg, 50 mg, ó 100 mg en términos de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida.

(4) Entre la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva el cual se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de la presente invención; la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que la cantidad a contener de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,5 mg a 10 mg en términos de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo. En otra realización, la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en los que la cantidad a contener de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 3 mg, 5 mg, 6 mg, 9 mg, ó 10 mg en términos de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo.

(5) La composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva para su administración oral, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva mediante su administración oral, el uso para la elaboración de un agente terapéutico para su administración oral para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para su administración para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) La composición farmacéutica o la composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva mediante su administración oral, el uso para la elaboración de un agente terapéutico para su administración oral para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o el uso para la elaboración de un agente terapéutico para su administración oral para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que es una combinación de dos o más de (1) a

(5) mencionados anteriormente.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar usando (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los vehículos, excipientes, u otros aditivos farmacéuticos, que se usan habitualmente para la preparación, mediante un método usado por lo general. La administración puede ser cualquier forma de administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas, o similares, o administración parenteral mediante inyecciones tales como intraarticular, intravenosa, intramuscular o similares, supositorios, gotas oculares, pomadas oculares, preparaciones líquidas percutáneas, pomadas, parches percutáneos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhalaciones, y similares, y en una determinada realización, se puede mencionar la administración oral.

Como la composición sólida para su administración oral se usan, comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En tal composición sólida, los principios activos se mezclan con al menos un excipiente inerte. De acuerdo con un método convencional, la composición puede contener aditivos inertes, por ejemplo, un lubricante, un disgregante, un agente estabilizante, y un adyuvante de solubilidad. Si la ocasión lo requiere, los comprimidos o las píldoras se pueden recubrir con un recubrimiento de azúcar, o con una película de material entérico o gástrico. La composición líquida para su administración oral incluye las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inerte usado por lo general tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, esta composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un agente solubilizante, un agente humectante, y un agente de suspensión, un edulcorante, un sabor, un aroma, y un antiséptico.

Las inyecciones para su administración parenteral incluyen preparaciones, suspensiones y emulsiones líquidas acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero salino fisiológico. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbato 80 (Farmacopea Japonesa), y similares. Tal composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulgente, un agente dispersante, un agente estabilizante, o un agente solubilizante. Éstos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de bactericidas, o irradiación. Además, éstos también se pueden usar por preparación de una composición sólida estéril, y disolviéndolos suspendiéndolos en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, parches, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares, y similares. Los agentes contienen bases de pomada, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, y similares usadas por lo general. Los ejemplos de las bases de pomada o de las bases de loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, aceite de ricino polioxietilenado e hidrogenado, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol etílico, lauramacrogol, sesquioleato de sorbitán, y similares.

Como los agentes transmucosales tales como una inhalación, un agente transnasal, y similares, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido, o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido de forma convencional. Por ejemplo, se pueden añadir de forma apropiada a esto un excipiente conocido, y también un agente para el ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similares. Para su administración, se puede usar un dispositivo apropiado para la inhalación o para el soplado. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar sólo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o una suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o un pulverizador conocidos de forma convencional, tales como un dispositivo para la inhalación de la administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para el uso de la administración sencilla o múltiple, y se puede usar una cápsula que contiene un polvo seco o un polvo. Como alternativa, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol presurizado que usa un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono, y similar, u otras formas.

El uso de la combinación en la presente invención se puede administrar de forma simultánea, en forma separada y de forma sucesiva, o en un intervalo de tiempo deseado. En el caso de la administración simultánea, la preparación puede ser una mezcla, es decir, una preparación que contiene tanto los principios activos en una preparación única, o como alternativa, las preparaciones separadas para cada uno de los principios activos se pueden preparar de forma individual y después administrarlas de forma simultánea.

Ejemplos

La actividad farmacológica para el uso de la combinación de los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se confirmó por el siguiente ensayo.

Ejemplo 1

<Método>

- 5 Se fijó una rata en una posición dorsal con anestesia de pentobarbital (60 mg/kg ip), y se insertó un catéter (PE-50) para la administración de carbacol en la vena femoral. Adicionalmente, la parte superior del abdomen se sometió a una laparotomía mediana, se insertó un catéter para la administración del fármaco (PE-50) en el duodeno, y se insertó un catéter (PE-50) en la vejiga desde el orificio externo de la uretra, y después se unió con la uretra distal. Se midió la presión intravesical mediante un amplificador para la medición de la presión (AP-601G) a través de un transductor de presión (TP-400T) desde el catéter insertado en la vejiga. Después de la cirugía, se inyectó suero salino fisiológico en la vejiga a través del catéter para la medida de una presión intravesical hasta que la presión se hizo de aproximadamente 10 cm H₂O. En este momento, la cantidad total del suero salino fisiológico inyectado se fijó en 1 ml o menos. El carbacol (10 µg/kg iv) se administró dos veces en un intervalo de 20 minutos, confirmando que la reacción llegó a ser estable. Después de 10 minutos desde la segunda administración de carbacol, se administró un fármaco en el duodeno.

Los fármacos para los tres grupos examinados son los que siguen a continuación.

(1) "Grupo de control":

Dimetilacetamida al 5% y una solución acuosa al 5% que contiene 5 ml/kg id de Cremofor

(2) "Uso de la combinación del grupo A":

Uso de la combinación de 0,2 mg/kg id de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo y de 2 mg/kg id de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil}acetanilida

(3) "Uso de la combinación del grupo B":

Uso de la combinación de 0,3 mg/kg id de hidrocloreuro de propiverina y de 0,87 mg/kg id de monohidrocloreuro de (-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino)etil]-2,5-dimetilfeniloxi]acetato de etilo

- Después de 30 minutos desde la administración del fármaco, se administró carbacol (10 µg/kg iv). La presión intravesical que había aumentado por la administración de carbacol (segunda administración) 10 minutos antes de la administración del fármaco se tomó como un valor de administración previa, mientras que la presión intravesical que había aumentado por la administración de carbacol después de 30 minutos desde la administración del fármaco se tomó como un valor de administración posterior. Los efectos del fármaco se evaluaron con las tasas de cambio (%), al valor de la administración previa, de la presión intravesical que había aumentado con la administración de carbacol.

La dosis de cada fármaco se estableció en base a los siguientes fundamentos.

(a) Succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo:

Un valor obtenido dividiendo 10 mg de una dosis máxima usada clínicamente en el momento actual por 50. Por consiguiente, 0,2 mg/kg de la dosis usada en el ensayo que se ha descrito anteriormente corresponde a una dosis por unidad de peso cuando se supone que el peso de un adulto es 50 kg.

(b) (R)-2-(2-Aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida:

Un valor obtenido dividiendo 100 mg de una dosis que se espera que sea una dosis máxima entre las dosis usadas clínicamente en el momento actual por 50. Por consiguiente, 2 mg/kg de la dosis usada en el ensayo que se ha descrito anteriormente corresponde a una dosis por unidad de peso cuando se supone que el peso de un adulto es 50 kg.

(c) Hidrocloreuro de propiverina:

Un valor obtenido dividiendo 15000 mg de una dosis de hidrocloreuro de propiverina en la combinación del Ejemplo 4 descrita en el Documento de Patente 1 por 50. Por consiguiente, 0,3 mg/kg de la dosis usada en el ensayo que se ha descrito anteriormente corresponde a una dosis por unidad de peso cuando se supone que el peso de un adulto es 50 kg.

(d) Monohidrocloreuro de (-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino)etil]-2,5-dimetilfeniloxi]acetato de etilo:

Un valor obtenido dividiendo 43,640 mg de una dosis de monohidrocloreto de (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfeniloxi]acetato de etilo en la combinación del Ejemplo 4 descrita en el Documento de Patente 1 por 50. Por consiguiente, 0,87 mg/kg de la dosis usada en el ensayo que se ha descrito anteriormente corresponde a una dosis por unidad de peso cuando se supone que el

<Resultados>

En el grupo de control, la tasa de cambio de la presión intravesical que había aumentado por el carbacol (10 µg/kg iv) fue $88,8 \pm 3,8\%$. Por otro lado, en el uso de la combinación del grupo A en la que los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se usaron en combinación, la tasa de cambio de la presión intravesical que había aumentado por el carbacol (10 µg/kg iv) fue $62,6 \pm 3,3\%$, que fue menor que una tasa de cambio del grupo de control. Adicionalmente, en el uso de la combinación del grupo B en la que los principios activos del Ejemplo 4 que se describen en el Documento de Patente 1 se usaron en combinación, la tasa de cambio de la presión intravesical que había aumentado por el carbacol (10 µg/kg iv) fue $78,4 \pm 7,8\%$, y se demostró claramente que la tasa de cambio con respecto al grupo de control fue pequeña, como se compara con el uso de la combinación del grupo A en la que los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se usaron en combinación, y el uso de la combinación del grupo A tuvo una acción inhibitoria en el aumento de la presión intravesical provocada por el carbacol.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar, por ejemplo, mediante la siguiente formulación, y su efecto se puede evaluar, por ejemplo, mediante el método que se ha descrito anteriormente en los Ejemplos o mediante un método mejorado o modificado de los mismos.

Ejemplo 2 Preparación del comprimido recubierto con una película de acuerdo con la presente invención

Hidroxipropilmetil celulosa 2910 (200 partes) se disuelve con agitación en agua (180 partes) con un agitador con motor de aire (AM-GC-1, fabricado por Chuo-Rika Machine) para preparar una solución aglutinante. Succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo (125 partes), (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida (1250 partes), lactosa (2625 partes), y almidón de maíz (750 partes) se mezclan con un mezclador (Tipo DC, fabricado por Astellas Pharma Inc.). La mezcla se pone en una máquina de granulación con lecho fluidizado (WSG-5 fabricado por Powlec), la solución de aglutinantes se pulveriza para la granulación y después se seca para obtener un producto granulado. Se añade estearato de magnesio (12 partes) al producto granulado seco (1188 partes), y se mezcla con un mezclador. Después, esta mezcla se comprime con una mano de mortero y un mortero con un diámetro de 8 mm, usando una máquina para fabricar comprimidos rotatoria (HTP-22 fabricada por Hata Tekkosho) para obtener 200 mg de un comprimido. Este comprimido (800 partes) se pulveriza y se recubre con una solución preparada por disolución/dispersión de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (84,3 partes), Macrogol 6000 (15,8 partes), talco (25,3 partes), óxido de titanio (10,5 partes), y sesquióxido de hierro rojo (0,03 partes) en agua (1223 partes), usando una máquina de revestimiento aireado (HCT-30 de alto recubrimiento fabricada por Freund Industry Corporation) hasta que la cantidad del agente de recubrimiento llegó a ser de un 2,7% del peso del comprimido, para obtener un comprimido recubierto con una película.

Ejemplo 3 Preparación de la cápsula de acuerdo con la presente invención (1)

Succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo (125 partes), (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida (1250 partes), y lactosa (3625 partes) se mezclan con un mezclador (Tipo DC, fabricado por Astellas Pharma Inc.). 200 mg de esta mezcla se cargan en una cápsula (cápsula de gelatina dura N° 4, fabricada por Capsugel Japan Inc.) con una máquina para el relleno de cápsulas de pequeña escala (propilo, producido por Capsugel Japan Inc.) para obtener una cápsula.

Ejemplo 4 Preparación de la cápsula de acuerdo con la presente invención (2)

Succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo (62,5 partes), (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida (625 partes), y lactosa (4312,5 partes) se mezclan con un mezclador (Tipo DC, fabricado por Astellas Pharma Inc.). 200 mg de esta mezcla se cargan en una cápsula (cápsula de gelatina dura N° 4, fabricada por Capsugel Japan Inc.) con una máquina para el relleno de cápsulas de pequeña escala (propilo, fabricado por Capsugel Japan Inc.) para obtener una cápsula.

Ejemplo 5 Preparación de la cápsula de acuerdo con la presente invención (3)

Succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo (185 partes), (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida (1850 partes), y lactosa (2960 partes) se mezclan con un mezclador (Tipo DC, fabricado por Astellas Pharma Inc.). 270 mg de esta mezcla se cargan en una cápsula (cápsula de gelatina dura N° 3, fabricada por Capsugel Japan Inc.) con una máquina para el relleno de cápsulas de pequeña escala (propilo, fabricado por Capsugel Japan Inc.) para obtener una cápsula.

A partir de los resultados mencionados anteriormente, es evidente que un uso de la combinación de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención o el agente combinado que se supone que se va a usar de forma simultánea en la combinación permite la inhibición del aumento en la presión intravesical, y es útil como agente terapéutico para la vejiga hiperactiva. Además, se confirmó que su efecto es de forma inesperada superior al de la combinación de hidrocloreuro de propiverina y monohidrocloreuro de (-)-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino)etil)-2,5-dimetilfenilo]acetato de etilo, específicamente conocido como Ejemplo 4 del Documento de Patente 1.

Aplicabilidad Industrial

La composición farmacéutica que contiene (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principios activos se puede usar en forma de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil} acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en la que el (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, como principios activos, (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 10 mg a 100 mg en términos de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida, y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,5 mg a 10 mg en términos de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende de 10 mg a 100 mg de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida, y de 0,5 mg a 10 mg de succinato de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es una preparación para su administración oral.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en un método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva.
9. Uso de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable la misma, para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, que se usa en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
10. Uso de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la elaboración de un agente terapéutico para el tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva, que se usa en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. (R)-3-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva.
12. (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en un método para el tratamiento del tenesmo vesical, polaquiuria y/o incontinencia urinaria que acompañan a la vejiga hiperactiva.
13. La combinación para el uso de la reivindicación 11 ó 12, en la que (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-{2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil}acetanilida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de (3R)-quinuclidin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran de forma simultánea, de forma separada y de forma sucesiva, o en un intervalo de tiempo deseado.

[Figura 1]

