



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0511662-7 B1



(22) Data do Depósito: 31/05/2005

(45) Data de Concessão: 19/02/2019

(54) Título: COMBINAÇÃO E USOS DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 E DE UM AGONISTA BETA2 NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

(51) Int.Cl.: A61K 45/00; A61K 31/439; A61K 31/167; A61K 31/137; A61P 11/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2004 ES P200401312.

(73) Titular(es): ALMIRALL, S.A..

(72) Inventor(es): JORDI GRAS ESCARDO; JESUS LLENAS CALVO; HAMISH RYDER; PIO ORVIZ DIAZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2005005841 de 31/05/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/115467 de 08/12/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/11/2006

(57) Resumo: COMBINAÇÃO, USO DE UM AGONISTA BETA2 E UM ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3, PRODUTO, KIT DE PARTES, E, EMBALAGEM Um combinação que compreende (a) um agonista B2 e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3 -fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÃO E USOS DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 E DE UM AGONISTA BETA2 NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS**".

[001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido de patente espanhola de número P200401312 depositado aos 31 de maio de 2004, que é incorporado como referência.

[002] A presente invenção refere-se às novas combinações de certos agentes antimuscarínicos com agonistas β -adrenérgicos e ao seu uso no tratamento de distúrbios respiratórios.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Agonistas β -adrenérgicos, em particular agonistas β 2-adrenérgicos, e agentes antimuscarínicos, em particular agonistas de receptores muscarínicos M3, são duas classes de drogas bronquiodiladoras úteis no tratamento de distúrbios respiratórios, tais como asma ou Doenças Respiratórias Obstrutivas Crônicas (COPD).

[004] É sabido que ambas as classes de drogas podem ser usadas em combinação. Os Pedidos de Patente Internacional WO0238154 e WO03000241 descrevem alguns pedidos de tais combinações.

[005] Combinações de drogas nas quais os ingredientes ativos operam via rotas fisiológicas diferentes são conhecidamente terapêuticamente úteis. Frequentemente, a vantagem terapêutica ocorre porque a combinação pode alcançar um efeito terapêuticamente útil usando concentrações mais baixas de cada componente ativo. Isto permite que os efeitos colaterais da medicação sejam minimizados. Assim, a combinação pode ser formulada de modo que cada ingrediente ativo esteja presente em uma concentração que é subclínica em células diferentes das células de doença alvo. Contudo a combinação é terapêuticamente efetiva em células alvo que respondem a ambos

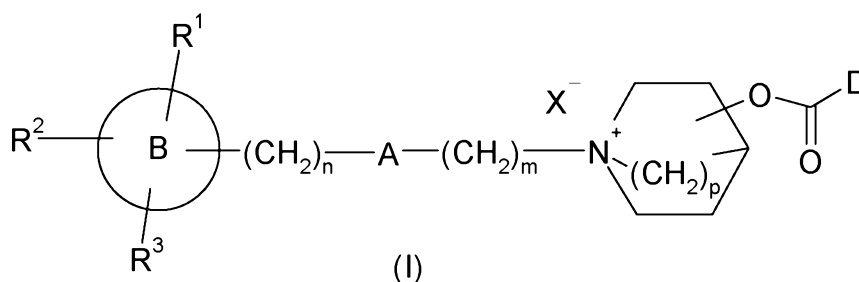
os ingredientes.

[006] Não obstante a discussão acima, combinações de conhecidos receptores muscarínicos M3 e agonistas β -adrenérgicos que são usados em combinação para tratar distúrbios respiratórios, possuem conhecidamente um efeito indesejado no coração. Células cardíacas parecem ser suscetíveis a ambos conhecidos antagonistas M3 e aos agonistas β -adrenérgicos no mesmo modo que as células no trato respiratório. os efeitos colaterais cardíacos parecem ser mais proeminentes e freqüentes quando ambas as classes de drogas são usadas em combinação. assim, o uso de combinações de conhecidos agentes antimuscarínicos e agonistas β -adrenérgicos envolve efeitos colaterais cardíacos indesejáveis por exemplo taquicardia, palpitações, reclamações semelhantes a angina e arritmias, limitando portanto o valor terapêutico da combinação, especialmente em pacientes com uma condição cardíaca subjacente.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[007] Surpreendentemente, tem sido agora verificado que uma combinação de certos agonistas de receptores muscarínicos M3 específicos (adiante referidos como antagonistas M3 da invenção) com agonistas β 2-adrenérgicos (adiante referidos como as agonistas- β 2) produz efeitos colaterais cardíacos significativamente menores, tal como taquicardia, do que as combinações propostas na técnica, ainda retendo uma atividade robusta no trato respiratório.

[008] A presente invenção conseqüentemente proporciona uma combinação que compreende (a) um agonista- β 2 e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I)



[009] na qual:

[0010] B é um anel fenila, um grupo heteroaromático de 5 a 10 membros contendo um ou mais heteroátomos ou um grupo naftalenila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, benzo[1,3]dioxolila ou bifenila;

[0011] R¹, R² e R³ representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou átomo de halogênio, ou um grupo hidróxi, ou uma fenila, grupo -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ ou -CF₃, um grupo alquila inferior linear ou ramificado que pode estar opcionalmente substituído, por exemplo, com um grupo hidróxi ou alcóxi, nos quais R⁴ e R⁵ representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio, grupo alquila inferior linear ou ramificado ou juntos formam um anel alicíclico; ou R¹ e R² juntos formam um anel aromático, alicíclico ou heterocíclico,

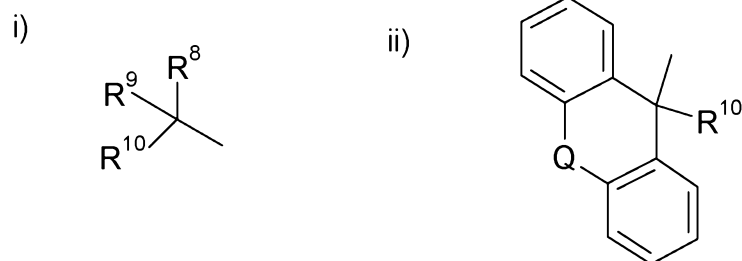
[0012] n é um número inteiro de 0 a 4;

[0013] A representa um grupo -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- ou -NR⁶-, nos quais R⁶ e R⁷ representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio, grupo alquila inferior linear ou ramificado ou R⁶ e R⁷ juntos formam um anel alicíclico;

[0014] m é um número inteiro de 0 a 8 desde que quando m = 0, A não seja -CH₂-;

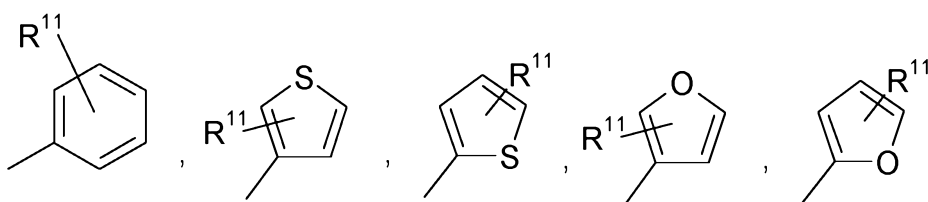
[0015] p é um número inteiro de 1 a 2 e a substituição no anel azoniabícíclico pode estar na posição 2, 3 ou 4 incluindo todas as configurações possíveis dos carbonos assimétricos ;

[0016] D representa um grupo de fórmula i) ou ii):

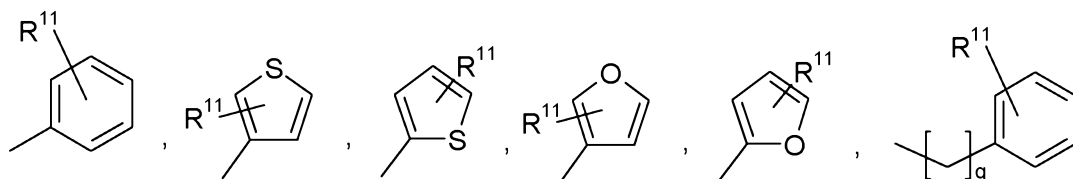


[0017] nas quais R^{10} representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou metila ou um grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$;

[0018] R^8 representa



[0019] R^9 representa um grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, um grupo alquenila contendo 2 a 7 átomos de carbono, um grupo alquinila contendo 2 a 7 átomos de carbono, um grupo ciclo-alquila de 3 a 7 átomos de carbono, ou um grupo selecionado de:



[0020] nas quais R^{11} representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquila inferior linear ou ramificado substituído ou não substituído, um grupo hidróxi, um grupo alcóxi, um grupo nitro, um grupo ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ nas quais R^{12} e R^{13} são iguais ou diferentes e são selecionados de hidrogênio e grupos alquila inferiores lineares ou ramificados

[0021] e Q representa uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S-CH}_2-$ ou $-\text{CH=CH-}$; e

[0022] X representa um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente

[0023] opcionalmente na forma de seus racematos, seus enanci-

ômeros, seus diastereômeros e suas misturas.

[0024] Os compostos da presente invenção representados pela fórmula (I) descrita acima, que podem possuir um ou mais carbonos assimétricos, incluem todos os estereoisômeros possíveis. Os isômeros individuais e misturas de isômeros caem todos dentro do escopo da presente invenção.

[0025] Como aqui usado, um grupo alquila é tipicamente um grupo alquila inferior. Um grupo alquila inferior tipicamente contém 1 a 8, preferivelmente 1 a 6 e com maior preferência 1 a 4 átomos de carbono. Em particular é preferido que um tal grupo alquila seja representado por um grupo metila, etila, propila, incluindo i-propila, butila incluindo um grupo n-butila, sec-butila e terc-butila. Um grupo alquila contendo 1 a 7 átomos de carbono como mencionado aqui acima pode ser um grupo C₁₋₄ alquila como mencionado acima ou um grupo pentila, hexila ou heptila linear ou ramificado.

[0026] Grupos alquenila possuindo 2 a 7 átomos de carbono aqui mencionados são grupos lineares ou ramificados tal como etenila, ou propenila, butenila, pentenila, hexenila ou heptenila linear ou ramificada. A ligação dupla pode estar em qualquer posição no grupo alquenila, tal como na ligação terminal.

[0027] Grupos alquinila possuindo 2 a 7 átomos de carbono aqui mencionados são grupos lineares ou ramificados tais como etinila, propinila ou butinila, pentinila, hexinila ou heptinila linear ou ramificada. A ligação tripla pode estar em qualquer posição no grupo alquinila, tal como na ligação terminal.

[0028] Grupos alcóxi aqui mencionados são tipicamente grupos alcóxi inferiores, isto é grupos contendo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono, a cadeia hidrocarbônica sendo linear ou ramificada. Grupos alcóxi preferidos incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, sec-butóxi e t-butóxi.

[0029] Anéis ou grupos alicíclicos como aqui mencionados, a não ser que sejam especificados de outra maneira, tipicamente contêm de 3 a 8 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono. Anéis alicíclicos de 3 a 6 átomos de carbono incluem ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila e ciclo-hexila.

[0030] O anel aromático como aqui mencionado tipicamente contém de 5 a 14, preferivelmente 5 a 10 átomos de carbono. Exemplos de grupos aromáticos incluem ciclo-pentadienila, fenila e naftalenila.

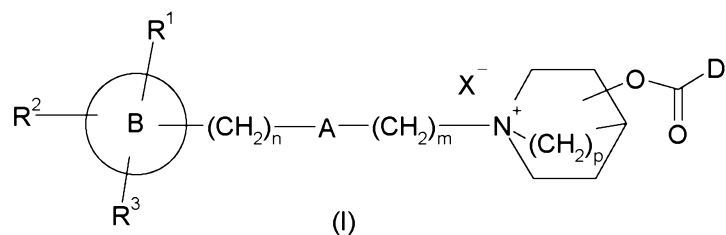
[0031] Um grupo heterocíclico ou heteroaromático aqui mencionado é tipicamente um grupo de 5 a 10 membros, tal como um grupo de 5, 6 ou 7 membros, contendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, S e O. tipicamente, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos estão presentes, preferivelmente 1 ou 2 heteroátomos. Um grupo heterocíclico ou heteroaromático pode ser um anel único ou dois ou mais anéis fusionados nos quais pelo menos um anel contém um heteroátomo. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem piperidila, pirrolidila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolila, imidazolila, imidazolidinila, pirazolinila, indolinila, isoindolinila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolizínila, isoindolila, indolila, indazolila, purinila, quinolizínila, isoquinolila, quinolila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, quinuclidinila, triazolila, pirazolila, tetrazolila e tienila. Exemplos de grupos heteroaromáticos incluem piridila, tienila, furila, pirrolila, imidazolila, benzotiazolila, piridinila, pirazolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, indazolila, purinila, quinolila, isoquinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, triazolila e pirazolila.

[0032] Como aqui usado um átomo de halogênio inclui um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, tipicamente um átomo de flúor, cloro ou bromo.

[0033] Exemplos de ânions farmacologicamente aceitáveis de ácidos mono ou polivalentes são os ânions derivados de ácidos inorgânicos.

cos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfônico ou ácidos orgânicos tais como ácido metano-sulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácidos succínico, ácido lático, ácido cítrico ou ácido maleico. em adição, podem ser usadas misturas dos ácidos acima mencionados.

[0034] Preferivelmente, os antagonistas M3 de acordo com a presente invenção são aqueles possuindo a fórmula (I)



[0035] na qual:

[0036] • B é um anel fenila, um grupo heteroaromático C₄ a C₈ contendo um ou mais heteroátomos ou um grupo naftalenila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila ou bifenila;

[0037] • R¹, R² e R³ representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou átomo de halogênio, ou um grupo hidróxi, ou uma fenila, -OR⁴, -SR⁴, -NR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -CONR⁴R⁵, -CN, -NO₂, -COOR⁴ ou -CF₃, um grupo alquila inferior linear ou ramificado que pode estar opcionalmente substituído, por exemplo, com um grupo hidróxi ou alcóxi, nos quais R⁴ e R⁵ representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio, grupo alquila inferior linear ou ramificado ou juntos formam um anel alicíclico ; ou R¹ e R² juntos formam um anel aromático, alicíclico ou heterocíclico,

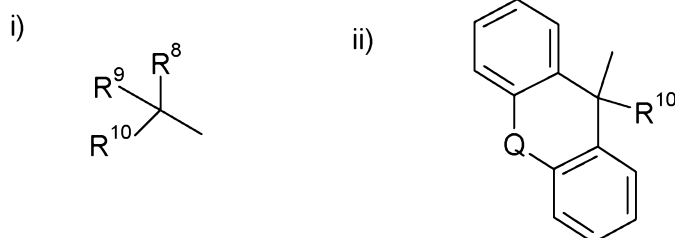
[0038] • n é um número inteiro de 0 a 4;

[0039] • A representa um grupo -CH₂-, -CH=CR⁶-, -CR⁶=CH-, -CR⁶R⁷-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- ou -NR⁶-, nos quais R⁶ e R⁷ representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio, grupo alquila inferior linear ou ramificado ou R⁶ e R⁷ juntos formam um anel alicíclico;

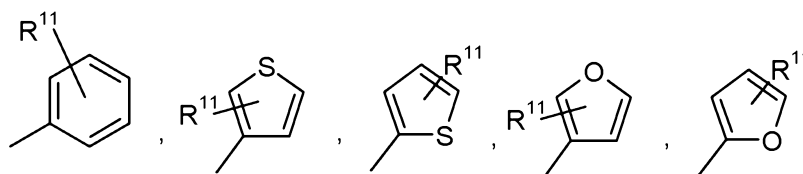
[0040] • m é um número inteiro de 0 a 8 desde que quando $m = 0$, A não seja $-\text{CH}_2-$;

[0041] • p é um número inteiro de 1 a 2 e a substituição no anel azoniabícíclico pode estar na posição 2, 3 ou 4 incluindo todas as configurações possíveis dos carbonos assimétricos ;

[0042] • D representa um grupo de fórmula i) ou ii):



[0043] nas quais R^{10} representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidróxi ou metila; e R^8 e R^9 representam cada um independentemente

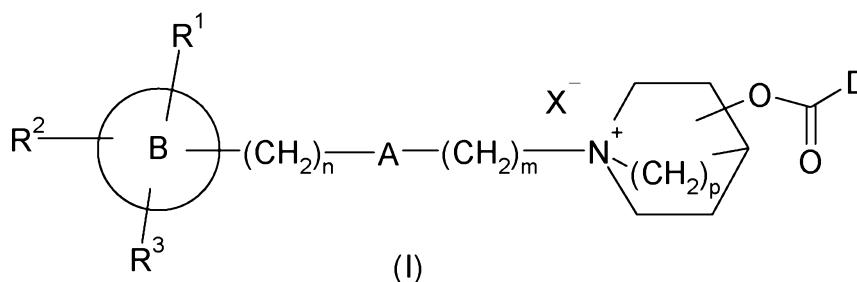


[0044] nas quais R^{11} representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio um grupo alquila inferior linear ou ramificado e Q representa uma ligação simples, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$; e

[0045] • X representa um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente

[0046] opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros e suas misturas.

[0047] Uma modalidade preferida da presente invenção é uma combinação que compreende (a) um agonista- β_2 e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I)



[0048] na qual:

[0049] B representa um grupo fenila;

[0050] R¹, R² e R³ representam um átomo de hidrogênio

[0051] m é um número inteiro de 1 a 3;

[0052] n é zero;

[0053] A é um grupo selecionado de -O- e -CH₂-;

[0054] p é um número inteiro de 1 a 2; a substituição no anel azobiacíclico pode estar na posição 2, 3 ou 4 incluindo todas as configurações possíveis dos carbonos assimétricos ;

[0055] -OC(O)D é selecionado de 2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi, 9H-xanteno-9-carbonilóxi e (2S)-2-ciclo-pentil-2-hidróxi-2-tien-2-il-acetóxi; e

[0056] X representa um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente

[0057] opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros e suas misturas.

[0058] Os antagonistas M3 da presente invenção representados pela fórmula (I) descrita acima, que podem possuir um ou mais carbonos assimétricos, incluem todos os estereoisômeros possíveis. Os isômeros individuais e misturas de isômeros caem todos dentro do escopo da presente invenção.

[0059] Aqueles antagonistas M3 nos quais o grupo éster, -OC(O)D, está ligado no anel compreendendo o átomo de nitrogênio quaternário na posição 3 são especialmente preferidos.

[0060] Os antagonistas M3 descritos podem ser opcionalmente

usados na forma de seus enantiômeros puros, suas misturas ou seus racematos. Tipicamente o átomo de carbono trazendo o grupo -OC(O)D possui a configuração (R).

[0061] É especialmente preferido que um de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, brometo de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonilóxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e brometo de (3R)-3-[(2S)-2-ciclo-pentil-2-hidróxi-2-tien-2-il-acetóxi]-1-(2-fenóxi-etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano seja usado como um antagonista M3 da invenção.

[0062] A presente invenção conseqüentemente proporciona uma combinação que compreende (a) um agonista- β 2 e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente. Tipicamente o antagonista de receptores muscarínicos M3 é brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

[0063] Tipicamente a combinação contém os ingredientes ativos (a) e (b) formando parte de uma única composição farmacêutica.

[0064] Para evitar dúvida, a fórmula mostrada acima e o termo 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano significam a inclusão de sais na forma dissociada, parcialmente dissociada ou não dissociada, por exemplo em solução aquosa. Os sais diferentes do composto podem existir na forma de solvatos, isto é na forma de hidratos e todas estas formas também estão dentro do escopo da presente invenção. Em adição os sais e solvatos diferentes do composto podem existir em forma amorfa ou na forma de polimorfos diferentes dentro do escopo da presente invenção.

[0065] Também é proporcionado um produto compreendendo (a) um agonista- β 2 e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de um paciente humano ou animal. Tipicamente o produto é para uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente humano ou animal.

[0066] A presente invenção adicionalmente proporciona o uso de (a) um agonista- β 2 e (b) um antagonista de receptores muscarínicos

M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), para a preparação de um medicamento para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente humano ou animal.

[0067] Também é proporcionado o uso de (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente

aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) para a preparação de um medicamento, para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial em combinação com (a) um agonista β_2 para o tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente humano ou animal.

[0068] Também é proporcionado o uso de (a) um agonista- β_2 para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente humano ou animal por co-administração simultânea, concorrente, separada ou seqüencial (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano).

[0069] A invenção também proporciona o uso de (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente humano ou animal por co-administração simultânea, concorrente, separada ou seqüencial (a) um agonista- β_2 , em particular em um paciente humano ou animal sofrendo

de uma condição cardíaca pré-existente ou uma condição que seria agravada por taquicardia.

[0070] A presente invenção adicionalmente proporciona um método de tratamento de um paciente humano ou animal sofrendo de ou suscetível a uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 cujo método compreende simultânea, concorrente, separada ou seqüencialmente administrar ao citado paciente uma quantidade efetiva de (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) e (a) um agonista- β 2..

[0071] Tipicamente a citada doença respiratória é asma, bronquite aguda ou crônica, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hiperreatividade bronquial ou rinite, em particular asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[0072] Tipicamente o citado paciente humano ou animal está sofrendo de uma condição cardíaca pré-existente ou uma condição que seria agravada por taquicardia, e.g., pacientes possuindo pré-existent arritmia cardíaca, hipo- ou hipertensão, angina ou reclamações semelhantes a angina, história de infarto do miocárdio, doença de artéria coronária ou pacientes idosos. Preferivelmente o citado paciente é humano.

[0073] Também é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo (a) um agonista- β 2; e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-

acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), em associação com (c) um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

[0074] A invenção também proporciona um kit de partes compreendendo (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) juntamente com instruções para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial em combinação com (a) um agonista β 2 para o tratamento de um paciente humano ou animal sofrendo de ou suscetível a uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3.

[0075] É adicionalmente proporcionado uma embalagem compreendendo (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos

M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) e (a) um agonista β 2 para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3.

[0076] É adicionalmente proporcionado uma combinação, um produto, um kit de partes ou uma embalagem como descrito aqui acima no qual tal combinação, produto, kit de partes ou embalagem compreende adicionalmente (c) outro composto ativo selecionado de: (a) inibidores de PDE IV, (b) corticosteróides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inibidores de egfr-quinase, (e) inibidores de quinase p38 e (f) agonistas de receptor NK1 para uso simultâneo, separado ou seqüencial. Tipicamente o composto ativo adicional (c) é selecionado do grupo consistindo de (a) inibidores de PDE IV e (b) corticosteróides.

[0077] Uma modalidade da presente invenção é que a combinação, o produto, o kit de partes ou a embalagem compreende (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) e (a) um agonista β 2 como os únicos compostos ativos.

[0078] Também uma modalidade da presente invenção é o uso de (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano) e (a) um agonista β 2 sem qualquer outro composto ativo para a preparação de um medicamento para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial no tratamento de uma doença respiratória que responde ao anta-

gonismo M3 em um paciente humano ou animal.

[0079] Os agonistas- β 2 preferidos a serem usados nas combinações da invenção são: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clembuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadete, sotenerote, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, cloridrato mono-hidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidróxi-2-(4-hidróxi-fenil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftil-óxi]-N,N-dimetil-acetamida, carmoterol, QAB-149 e 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletóxi)-propil]-sulfonil}-etil)-amino]-etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidróxi-fenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]-etanol, 1-[3-(4-metóxi-benzil-amino)-4-hidróxi-fenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]-etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N -dimetil-amino-fenil)-2-metil-2-propil-amino]-etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metóxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]-etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butil-óxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]-etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metóxi-fenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butil-amino]-etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropil-amino-butil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-terc-butil-amino)-etanol e 1-(4-etóxi-carbonil-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-(terc-butil-amino)-etanol opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros, e suas misturas, e opcionalmente seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis.

[0080] Os agonistas- β 2 preferidos a serem usados nas combina-

ções da invenção são: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clembuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procateterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadete, sulfoneterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 e QAB-149 opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros, e suas misturas, e opcionalmente seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis.

[0081] Visto que os antagonistas de M3 da invenção possuem uma ação de duração longa, é preferido que sejam combinados com agonistas- β 2 de ação longa (também conhecidos como LABAs). As drogas combinada assim poderiam ser administradas uma vez ao dia.

[0082] LABAs particularmente preferidos são formoterol, salmeterol e GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 e QAB-149 opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros e suas misturas, e opcionalmente seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis. Mais preferidos são salmeterol, formoterol e QAB-149. Ainda mais preferidos são salmeterol e formoterol, em particular xinafoato de salmeterol e fumarato de formoterol.

[0083] Os seguintes podem ser considerados Exemplos representativos de ácido adequado para a formação de sais de adição de ácido dos agonistas- β 2: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico; e ácido trifluoroacético. em adição, podem ser usadas misturas dos ácidos acima mencionados.

[0084] Uma modalidade preferida da presente invenção é uma combinação de um antagonista de receptores muscarínicos M3 de

fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) com um LABA selecionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 e QAB-149.

[0085] Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção é uma combinação de um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano com um LABA selecionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 e QAB-149.

[0086] Outra modalidade da presente invenção é uma combinação de um agonista M3 selecionados do grupo consistindo de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano, brometo de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, e brometo de (3R)-3-[(2S)-2-ciclo-pentil-2-hidróxi-2-tien-2-il-acetóxi]-1-(2-fenóxi-etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano com um LABA selecionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 e QAB-149.

[0087] De acordo com uma modalidade da invenção o antagonista de receptores muscarínicos M3 é um composto de fórmula (I) e em particular 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-

acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) e os agonistas- β 2 é formoterol, em particular fumarato de formoterol.

[0088] De acordo com outra modalidade da invenção o antagonista de receptores muscarínicos M3 é um composto de fórmula (I) e em particular 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) e os agonistas- β 2 é salmeterol, em particular xinafoato de salmeterol.

[0089] As combinações da invenção podem compreender adicionalmente uma ou mais substâncias ativas adicionais que conhecida-mente são úteis no tratamento de distúrbios respiratórios, tais como inibidores de PDE4, corticosteróides ou glicocorticóides, inibidores de leucotrieno D4, inibidores de egfr-quinase, inibidores de quinase p38 e/ou Antagonistas de receptor-NK1.

[0090] Exemplos de inibidores de PDE4 adequados que podem ser combinados com antagonistas-M3 e agonistas- β 2 são dembufilina, rolipram, cipanfilina, arofilina, filaminaste, piclamilaste, mesopram, cloridrato de drotaverina, lirimilaste, roflumilaste, cilomilaste, ácido 6-[2-(3,4-dietóxi-fenil)tiazol-4-il]-piridina-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentil-óxi-4-metóxi-fenil)-2-fenil-etil]-piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluoro-benzil)-5-hidróxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida, 9-(2-fluoro-benzil)-N6-metil-2-(trifluorometil)-adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metóxi-quinolina-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetra-hidro-pirroló[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]-piridina-4-carboxamida, cloridrato de 3-[3-(ciclo-pentil-óxi)-4-metóxi-benzil]-6-(etil-amino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietóxi-2,3-bis(hidróxi-metil)-naftalen-1-il]-1-(2-metóxi-etil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclo-propil-metóxi-4-difluorometóxi-fenil)-ciclo-hexan-1-ona, *cis*-

[4-ciano-4-(3-ciclo-propil-metóxi-4-difluorometóxi-fenil)-ciclo-hexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) e os compostos reivindicados nos pedidos de patente PCT de números WO03/097613 e PCT/EP03/14722 e no Pedido de patente espanhola de número P200302613.

[0091] Exemplos de corticosteróides e de glicocorticóides adequados que podem ser combinados com antagonistas-M3 e agonistas- β 2 são prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocorte, deflazacorte, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triancinolona acetona, fluocinolona acetona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodo-na, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triancinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona e probutato de hidrocortisona.

[0092] Exemplos de antagonistas de LTD4 adequados que podem ser combinados com antagonistas M3 e agonistas- β 2 são tomelucaste, lbudilaste, pobilucaste, pranlucaste hidratado, zafirlucaste, ritolucaste, verlucaste, sulucaste, cinalucaste, iralucaste sódico, montelucaste sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propil-sulfonil]-fenil]-4-oxo-butírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidróxi-2-propil-fenóxi)-propil]-tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio)-acético, 9-[(4-acetil-3-hidróxi-2-n-propil-fenóxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de sódio do ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil]-8-(N,N-

dimetil-carbamoil)-4,6-ditia-octanóico; sal de sódio do ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)-vinil]-fenil]-1-[3-(dimetil-amino)-3-oxo-propil-sulfanil]-metil-sulfanil]-propiônico, 6-(2-ciclo-hexil-etil)-[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-hidróxi-2-propil-fenil-tio)-propóxi]-2-propil-fenóxi]-butírico, (R)-3-metóxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)-carbamoil]-indol-3-il-metil]-N-(2-metil-fenil-sulfonil)-benzamida, (R)-3-[2-metóxi-4-[N-(2-metil-fenil-sulfonil)-carbamoil]-benzil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metil-butil)-indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carbóxi-fenil-tio)-7-[4-(4-fenóxi-butóxi)-fenil]-5(Z)-heptenóico e os compostos reivindicados no pedido de patente PCT de número PCT/EP03/12581.

[0093] Exemplos de inibidores de egfr-quinase adequados que podem ser combinados com antagonistas M3 e agonistas- β 2 são palifermina, cetuximabe, gefitinibe, repifermina, cloridrato de erlotinibe, cloridrato de canertinibe, lapatinibe, e N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil-amino)-3-ciano-7-etóxi-quinolin-6-il]-4-(dimetil-amino)-2(E)-butenamida.

[0094] Exemplos de inibidores de quinase p38 adequados que podem ser combinados com antagonistas M3 e agonistas- β 2 são edisilato de clormetiazol, doramapimode, 5-(2,6-dicloro-fenil)-2-(2,4-difluoro-fenil-sulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(terc-butil)-benzamida, SCIO-469 (descrito em Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst PII-7 e VX-702 descrito em Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

[0095] Exemplos de antagonistas de receptor-NK1 adequados que podem ser combinados com antagonistas M3 e agonistas- β 2 são besilato de nolpitantio, dapitante, lanepitante, cloridrato de vofopitante, aprepitante, ezlopitante, N-[3-(2-pentil-fenil)-propionil]-treonil-N-metil-2,3-desidrotirosil-leucil-D-fenil-alanil-alo-treonil-asparaginil-serina C-1.7-O-3.1 lactona, 1-metil-indol-3-il-carbonil-[4(R)-hidróxi]-L-prolil-[3-(2-

naftil)]-L-alanina N-benzil-N-metil-amida, (+)-(2S,3S)-3-[2-metóxi-5-(trifluorometóxi)-benzil-amino]-2-fenil-piperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)-benzoil]-2-(4-cloro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolina-4-carboxamida, sal de bis(N-metil-D-glicamina) de ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil)-etóxi]-3(S)-(4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metil]-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfínico; sal (1:2) de 1-desóxi-1-(metil-amino)-D-glucitol de ácido [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil)-etóxi]-3(S)-(4-fluoro-fenil)-4-morfolinil-metil]-2,5-di-hidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]-fosfônico, cloridrato de 1'-[2-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-4-(3,4,5-trimetóxi-benzoil)-morfolin-2-il]etil]-espiro[benzo[c]tiefen-1(3H)-4'-piperidina] 2(S)-óxido e o composto CS-003 descrito em Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

[0096] As combinações da invenção podem ser usadas no tratamento de qualquer distúrbio que é suscetível à melhoria por antagonismo simultâneo, concomitante ou seqüencial de receptores muscarínicos M3 e estimulação de receptores β -adrenérgicos, em particular de receptores β 2-adrenérgicos. Assim, o presente pedido inclui métodos de tratamento destes distúrbios, bem como o uso das combinações da invenção na manufatura de um medicamento para o tratamento destes distúrbios.

[0097] Exemplos preferidos de tais distúrbios são aquelas doenças respiratórias, nas quais é esperado que o uso de agentes bronquiodilatores tenha um efeito benéfico, por exemplo asma, bronquite aguda ou crônica, enfisema, ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD).

[0098] Os compostos ativos na combinação, isto é o antagonista M3 da invenção, o agonista- β 2 e quaisquer outros compostos ativos opcionais podem ser administrados juntos na mesma composição farmacêutica ou em composições separadas intencionadas para administração separada, simultânea, concomitante ou seqüencial pela mesma

rota ou por uma rota diferente.

[0099] Em uma modalidade a presente invenção proporciona um kit de partes compreendendo um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) juntamente com instruções para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial em combinação com agonista β 2-adrenérgico para o tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3.

[00100] Em uma modalidade preferida a presente invenção proporciona um kit de partes compreendendo um antagonista de receptores muscarínicos M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) juntamente com instruções para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial em combinação com um agonista- β 2 para o tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3.

[00101] Em outra modalidade a presente invenção proporciona uma embalagem compreendendo um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e agonista β 2-adrenérgico para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3.

[00102] Em outra modalidade a presente invenção consiste de uma embalagem compreendendo um antagonista de receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) e em particular um antagonista de receptores muscarínicos

M3 que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou

polivalente (em particular brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) e um agonista- β 2 para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3.

[00103] Em uma modalidade preferida da invenção os compostos ativos na combinação são administrados por inalação através de um dispositivo de liberação comum, no qual podem estar formulados na mesma composição farmacêutica ou em composições farmacêuticas diferentes.

[00104] Na modalidade mais preferida o antagonista M3 da invenção e o agonista- β 2 ambos estão presentes na mesma composição farmacêutica e são administrados por inalação através de um dispositivo de liberação comum.

[00105] Em um aspecto a invenção proporciona uma combinação como aqui definida na qual os ingredientes ativos (a) e (b) formam parte de uma única composição farmacêutica.

[00106] Em outro aspecto a invenção proporciona um processo para a produção de uma composição farmacêutica como aqui definida caracterizado pelo fato de que um antagonista de receptores muscarínicos M3, um agonista- β 2 e opcionalmente outros aditivos e/ou veículos são misturados e processados por métodos per se conhecidos.

[00107] Os compostos ativos na combinação, isto é o antagonista M3 da invenção, o agonista- β 2 e quaisquer outros compostos ativos opcionais podem ser administrados por qualquer rota adequada, dependendo da natureza do distúrbio a ser tratado, por exemplo oralmente (como xaropes, tabletes, cápsulas, losangos, preparações de liberação controlada, preparações de dissolução rápida, losangos, etc); topicamente (como cremes, pomadas, loções, borrifos nasais ou aerossóis, etc); por injeção (subcutânea, intradérmica, intramuscular,

intravenosa, etc.) ou por inalação (como um pó seco, uma solução, uma dispersão, etc).

[00108] As formulações farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de associar o(s) ingrediente(s) ativo(s) com o veículo. Em geral as formulações são preparadas por associação uniforme e íntima do ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e então, se necessária, moldagem do produto em a formulação desejada.

[00109] Formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas, gélulas ou tabletes cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. O ingrediente ativo também pode ser apresentado como um bolo, electuário ou pasta.

[00110] Uma formulação de xarope geralmente consistirá de uma suspensão ou solução de o composto ou sal em um veículo aquoso, por exemplo, etanol, óleos naturais, sintéticos ou semi-sintéticos tais como óleo de amendoim e azeite de oliva, glicerina ou água com agente aromatizante, edulcorante e/ou colorante.

[00111] Se a composição estiver na forma de um tablete, qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado para preparar formulações sólidas poderá ser empregado. Exemplos de tais veículos incluem celulosas, estearatos tal como estearato de magnésio ou ácido esteárico, talco, gelatina, acácia, amidos, lactose e sacarose.

[00112] Um tablete pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Table-

tes comprimidos podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada do ingrediente ativo em uma forma de fluidez livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com agentes aglutinantes, lubrificantes, diluentes inertes, lubrificante, tensoativos ou dispersantes. Tabletes moldados podem ser preparados por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura da mistura em pó compreendendo os compostos ativos umedecidos com um diluente líquido inerte e opcionalmente secos e peneirados. Os tabletes podem ser opcionalmente revestidos ou marcados e podem ser formulados de modo a proporcionarem liberação modificada (isto é lenta ou controlada) do ingrediente ativo dos mesmos.

[00113] Se a composição estiver na forma de uma cápsula, qualquer encapsulação rotineira será apropriada, por exemplo por exemplo usando os veículos acima mencionados em uma cápsula de gelatina dura. Se a composição estiver na forma de uma cápsula de gelatina mole qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado para preparar dispersões ou suspensões poderá ser considerado, por exemplo gomas aquosas, celuloses, silicatos ou óleos, e serão incorporados em uma cápsula de gelatina mole.

[00114] Composições de pó seco para liberação tópica no pulmão por inalação podem ser apresentar, por exemplo, em sistemas de embalagem primária diferentes (tais como cápsulas e cartuchos de por exemplo gelatina ou bolhas de por exemplo fola de alumínio laminada), para uso em um inalador ou insuflador.

[00115] Embalagem da formulação pode ser adequada para liberação de dose unitária ou de doses múltiplas. No caso de liberação de doses múltiplas, a formulação pode ser pré-dosada ou dosada em uso. Inaladores de pó seco são portanto classificados em três grupos: dispositivos (a) de dose única, (b) de doses unitárias múltiplas e (c) de doses múltiplas.

[00116] Formulações em geral contêm uma mistura de pó para inalação dos compostos da invenção e uma base de pó adequada (substância veículo) tal como lactose ou amido. Uso de lactose é preferido. Cada cápsula ou cartucho pode conter em geral entre 2µg e 400 µg de cada ingrediente terapeuticamente ativo. Alternativamente, o(s) ingrediente(s) ativo(s) pode(m) ser apresentado(s) sem excipientes.

[00117] Para inaladores de dose única do primeiro tipo, doses únicas têm sido pesadas pelo fabricante para dentro de recipientes pequenos, que em sua maioria são cápsulas de gelatina dura. Uma cápsula tem que ser retirada de um recipiente separado ou de uma caixa separada e inserida dentro de uma área de receptáculo do inalador. A seguir, a cápsula tem que ser aberta ou perfurada com pinos ou lâminas de corte com o propósito de permitir a passagem da corrente de ar de inspiração através da cápsula para arraste do pó ou para descarregar o pó da cápsula através destas perfurações por meio de força centrífuga durante inalação. Após a inalação, a cápsula esvaziada tem que ser removida de novo do inalador. Na maioria das vezes, desmontagem do inalador é necessária para inserção e remoção da cápsula, que é uma operação difícil e incômoda para alguns pacientes. Outras desvantagens relacionadas com o uso de cápsulas de gelatina dura para inalação de pós são (a) proteção insatisfatória contra absorção de umidade do ar ambiente, (b) problemas com abertura ou perfuração após as cápsulas terem sido expostas previamente à umidade relativa extrema, que causa fragmentação ou endentação, e (c) possível inalação dos fragmentos da cápsula. Ainda mais, para numerosos inaladores de cápsula, tem sido relatada a expulsão incompleta (por exemplo Nielsen et al, 1997).

[00118] Alguns inaladores de cápsula possuem um depósito do qual cápsulas individuais podem ser transferidas para uma câmara receptora, na qual ocorrem perfuração e esvaziamento, como descrito em WO

92/03175. Outros inaladores de cápsula possuem depósitos giratórios com câmaras de cápsula que podem entrar em linha com o conduto de ar para descarga de dose (por exemplo WO91/02558 e GB 2242134). Compreendem o tipo de inaladores de múltiplas doses unitárias juntamente com inaladores de bolha, que possuem um número limitado de doses unitárias em fornecimento sobre um disco ou uma tira.

[00119] Inaladores de bolha proporcionam melhor proteção do medicamento contra umidade do que os inaladores de cápsula. Acesso ao pó é obtido por perfuração da cobertura bem como da folha de bolha, ou por remoção da folha de cobertura. Quando uma tira de bolha é usada em vez de um disco, o número de doses pode ser aumentado, mas é inconveniente para o paciente substituir uma tira vazia. Portanto, tais dispositivos são muitas vezes descartáveis com o sistema de dosagem incorporado, incluindo a técnica usada para transportar a tira e abrir as bolsas de bolha.

[00120] Inaladores de doses múltiplas não contêm quantidades pré-medidas da formulação de pó. Consistem de um recipiente relativamente grande e de um princípio de medição de dose que tem que ser aberto pelo paciente. O recipiente possui doses múltiplas que são individualmente isoladas da massa de pó por deslocamento volumétrico. Existem vários princípios de medição de dose, incluindo membranas rotativas (por exemplo EP0069715) ou discos (por exemplo GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 e EP 0674533), cilindros rotativos (por exemplo EP 0166294; GB 2165159 e WO 92/09322) e Troncos de cone ou de pirâmide rotativos (por exemplo WO 92/00771), todos possuindo cavidades que têm sido cheias com pó do recipiente. Outros dispositivos de doses múltiplas possuem tampas corrediças medidoras (por exemplo US 5201308 e WO 97/00703) ou êmbolos medidores com um recesso local ou circunferente para deslocar um certo volume de pó do recipiente para uma câmara de liberação ou um conduto de

ar por exemplo EP 0505321, WO 92/04068 e WO 92/04928.

[00121] Medição de dose reproduzível é uma das preocupações maiores para os dispositivos de inalador de doses múltiplas.

[00122] A formulação de pó tem que exibir propriedades de fluxo boas e estáveis, porque o enchimento das cavidades ou dos copos de medição de dose está em sua maior parte sob a influência da força da gravidade.

[00123] Para inaladores de dose única e de doses unitárias múltiplas recarregados, a reprodutibilidade e a acurácia de medição de dose podem ser garantidas pelo fabricante. Inaladores de doses múltiplas por outro lado, podem conter um número muito maior de doses, enquanto que o número de manuseios para iniciar uma dose é em geral menor.

[00124] Devido ao fato de a corrente de ar de inspiração em dispositivos de doses múltiplas ser direta através da cavidade de medição de dose, e devido ao fato de sistemas de medição de dose rígidos e massivos de inaladores de doses múltiplas não poderem ser agitados por esta corrente de ar de inspiração, a massa de pó é simplesmente arrastada da cavidade e a pouca desaglomeração é obtida durante a descarga.

[00125] Conseqüentemente, meios de desintegração separados são necessários. Contudo na prática, nem sempre são parte do projeto de inalador. Por causa do número alto de doses em dispositivos de doses múltiplas, adesão de pó sobre as paredes internas dos condutos de ar e no meio de desaglomeração tem que ser minimizada e/ou limpeza regular destas partes tem que ser possível, sem afetar as doses residuais no dispositivo. Alguns inaladores de doses múltiplas possuem recipientes de dose descartáveis que podem ser substituídos após o número prescrito de doses ter sido alcançado (por exemplo WO 97/000703). Para tais inaladores de doses múltiplas semi-permanentes

com recipientes de droga descartáveis, os requerimentos para prevenir acúmulo de droga são mais restritos.

[00126] Além das aplicações através de inaladores de pó seco as composições da invenção pode ser administrada em aerossóis que operam via gases propelentes ou por meio de denominados atomizadores, via os quais soluções de substâncias farmacologicamente ativas podem ser pulverizadas sob pressão alta de modo que resulte uma névoa de partículas inaláveis. A vantagem destes atomizadores é que o uso de gases propelentes pode ser completamente dispensado com os mesmos.

[00127] Tais atomizadores são descritos, por exemplo, no Pedido de Patente PCT de número WO 91/14468 e No Pedido de Patente Internacional WO 97/12687, sendo feita aqui referência aos conteúdos dos mesmos.

[00128] Composições de pulverização para liberação tópica em pulmão por inalação podem ser por exemplo formuladas como suspensões ou soluções aquosas ou como aerossóis liberados de embalagens pressurizadas, tal como um inalador de dose medida, com o uso de um propelente liquefeito adequado. Composições de aerossol adequadas para inalação podem ser quer uma suspensão quer uma solução e geralmente contêm o(s) ingrediente(s) ativo(s) e um propelente apropriado tal como um fluorocarboneto ou clorofluorocarboneto contendo hidrogênio ou suas misturas, particularmente hidrofluoroalcanos, por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1, 1, 2-tetrafluoroetano, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propano ou uma mistura dos mesmos. Dióxido de carbono ou outro gás adequado também pode ser usado como propelente. A composição de aerossol pode estar livre de outros excipientes diferentes do propelente ou pode opcionalmente conter excipientes de formulação adicionais bem conhecidos na técnica tais como tensoati-

vos por exemplo ácido oleico ou lecitina e co-solventes por exemplo etanol. Formulações pressurizadas em geral estarão retidas dentro de um recipiente metálico (por exemplo recipiente de alumínio) fechado com uma válvula (por exemplo uma válvula dosadora) e instalado em um atuador proporcionado com um bocal.

[00129] Medicamentos para administração por inalação desejavelmente possuem um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ótimo para inalação para dentro do sistema bronquial é normalmente de 1-10 μ m, preferivelmente 2-5 μ m. Partículas possuindo um tamanho acima de 20 μ m são em geral muito grandes quando inaladas para alcançarem as vias aéreas pequenas. Para obter estes tamanhos de partícula as partículas de ingrediente ativo como produzidas podem ter seu tamanho reduzido por meios convencionais por exemplo por micronização ou técnicas de fluido supercrítico. A fração desejada pode ser separada por classificação por ar ou peneiramento. Preferivelmente, as partículas serão cristalinas.

[00130] A obtenção de uma reprodutibilidade de dose alta com pós micronizados é difícil por causa da fluidez insatisfatória e da extrema tendência de aglomeração. Para melhorar a eficiência das composições de pó seco, as partículas devem ser grandes enquanto dentro do inalador, mas pequenas quando descarregadas para dentro do trato respiratório. Assim, um excipiente tal como lactose, manitol ou glicose é geralmente empregado. Na presente invenção o tamanho de partícula do excipiente normalmente será muito maior do que o do medicamento inalado. Quando o excipiente for lactose ele tipicamente estará presente como lactose moída, preferivelmente alfa-lactose monohidratada cristalina.

[00131] Composições de aerossol pressurizadas em geral serão adicionadas em recipientes de metal equipados com uma válvula, especialmente uma válvula medidora. Recipientes de metal podem estar

opcionalmente revestidos com um material de plástico por exemplo um polímero de fluorocarboneto como descrito em W096/32150. Recipientes de metal estarão instalados em um atuador adaptado para liberação bucal.

[00132] Composições típicas para liberação nasal incluem aquelas mencionadas acima para inalação e incluem adicionalmente composições não-pressurizadas na forma de uma solução ou suspensão em um veículo inerte tal como água opcionalmente em combinação com excipientes convencionais tais como tampões, agentes antimicrobianos, agentes mucoadesivos, agentes modificadores de tonicidade e agentes modificadores de viscosidade que podem ser administrados por bomba nasal.

[00133] Formulações dermais e transdermais típicas compreendem um veículo aquoso ou não-aquoso convencional, por exemplo um creme, uma pomada, uma loção ou pasta ou estão na forma de um emplastro medicado, uma atadura medicada ou uma membrana medicada.

[00134] As proporções nas quais (a) o agonista β_2 e (b) o antagonista de receptores muscarínicos M3 podem ser usados de acordo com a invenção são variáveis. Substâncias ativas (a) e (b) possivelmente podem estar presentes na forma de seus solvatos ou hidratos. Dependendo da escolha dos compostos (a) e (b), as razões em peso que podem ser usadas dentro do escopo da presente invenção variam tendo por base os pesos moleculares diferentes das várias formas de sal. As combinações farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter (a) e (b) geralmente em uma razão em peso de (b):(a) variando de 1: 5 a 500: 1, preferivelmente de 1: 10 a 400: 1.

[00135] As razões em peso especificadas abaixo são baseadas no composto (b) expressado como brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e as bases

livres dos agonistas β_2 salmeterol e formoterol que são particularmente preferidas de acordo com a invenção.

[00136] As combinações farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter (a) e (b) no caso de formoterol, por exemplo, em uma razão em peso de (b):(a) variando de 1: 10 a 300: 1, preferivelmente de 1: 5 a 200: 1, preferivelmente 1: 3 a 150: 1, com maior preferência de 1: 2 a 100: 1.

[00137] As composições farmacêuticas de acordo com a invenção contendo as combinações de (a) e (b) são normalmente administradas de modo que brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e formoterol estejam presentes juntos em doses de 5 a 5000 μg , preferivelmente de 10 a 2000 μg , com maior preferência de 15 a 1000 μg , melhor ainda de 20 a 800 μg por dose unitária.

[00138] Por exemplo, sem restringir o escopo da invenção às mesmas, combinações nas quais brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano é usado como (b) e fumarato de formoterol é usado como (a), as composições de acordo com a invenção podem conter por exemplo de 20 a 1000 μg de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e de 2,5 a 30 μg de fumarato de formoterol.

[00139] Por exemplo, as combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção podem conter brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e (a) no caso de salmeterol, em uma razão em peso de (b):(a) dentro da faixa de cerca de 1: 30 a 400: 1, preferivelmente 1: 25 a 200: 1, preferivelmente 1: 20 a 100: 1, com maior preferência de 1: 15 a 50: 1.

[00140] As composições farmacêuticas de acordo com a invenção contendo as combinações de (a) e (b) são normalmente administradas de modo que brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-

fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e salmeterol estejam presentes juntos em dosagens de 5 a 5000 µg, preferivelmente de 10 a 2000µg, com maior preferência de 15 a 1000µg, ainda com maior preferência de 20 a 800µg por dose unitária.

[00141] Por exemplo, sem restringir o escopo da invenção às mesmas, combinações nas quais brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano é usado como (b) e xinafoato de salmeterol é usado como (a), as composições de acordo com a invenção podem conter por exemplo de 20 a 1000 µg de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano e de 15 a 300 µg de xinafoato de salmeterol

[00142] Os exemplos acima mencionados de doses possíveis aplicáveis para as combinações de acordo com a invenção são para serem entendidos como se referindo às doses por aplicação de dose única. Contudo, estes exemplos não são para serem entendidos como excluindo a possibilidade de administrar múltiplas vezes as combinações de acordo com a invenção. Dependendo da necessidade médica os pacientes também podem receber múltiplas aplicações de inalação. Como um exemplo os pacientes podem receber as combinações de acordo com a invenção por exemplo duas ou três vezes (por exemplo dois ou três borrifos com um inalador de pó, um MDI etc) na manhã de cada dia de tratamento. Visto que os exemplos de dose acima mencionados são para serem entendidos apenas como exemplos de dose por aplicação única (isto é por borrifo) aplicações múltiplas das combinações de acordo com a invenção acarretam doses múltiplas dos exemplos acima citados. A aplicação das composições de acordo com a invenção pode ser por exemplo de uma vez ao dia, ou dependendo da duração de ação do agente anticolinérgico duas vezes ao dia, ou uma vez a cada 2 ou 3 dias.

[00143] Preferivelmente a composição está na forma de dosagem

unitária, por exemplo um tablete, uma cápsula ou dose de aerossol medida, de modo que o paciente pode administrar uma dose única.

[00144] Cada unidade de dosagem contém adequadamente de 20 µg a 1000 µg e preferivelmente de 50 µg a 300 µg de um agonista M3 de acordo com a invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e 1 µg a 300 µg, e preferivelmente de 5 µg a 100 µg de um agonista-β₂ de acordo com a invenção.

[00145] A quantidade de cada agente ativo que é requerida para alcançar um efeito terapêutico, claro que variará com o agente ativo específico, a rota de administração, o indivíduo sob tratamento, e a doença ou o distúrbio particular sendo tratado.

[00146] Os ingredientes ativos podem ser administrados de 1 a 6 vezes ao dia, suficientemente para exibirem a atividade desejada. Preferivelmente, os ingredientes ativos são administrados uma ou duas vezes ao dia.

[00147] É contemplado que todos os agentes ativos serão administrados ao mesmo tempo, ou em tempos muito próximos. Alternativamente, um ou dois agentes ativos podem ser tomados de manhã e o(s) outro(s) mais tarde no dia. Ou em outro cenário, um ou dois agentes ativos podem ser tomados duas vezes ao dia e o(s) outro(s) uma vez ao dia, quer ao mesmo tempo que ocorreu uma dosagem de duas vezes ao dia, quer separadamente. Preferivelmente pelo menos dois, e com maior preferência todos, os agentes ativos serão tomados juntos ao mesmo tempo. Preferivelmente, pelo menos dois, e com maior preferência todos os agentes ativos serão administrados como uma mistura.

[00148] As composições de substância ativa de acordo com a invenção são preferivelmente administradas na forma de composições para inalação liberada com o auxílio de inaladores, especialmente inaladores de pó seco, contudo, qualquer aplicação parenteral ou oral ou

de qualquer outra forma é possível. Aqui, aplicação de composições inaladas é a modalidade de forma de aplicação preferida , especialmente em terapia de doenças obstrutivas de pulmão ou para o tratamento de asma.

[00149] As seguintes formas de preparação são citadas como exemplos de formulação:

Exemplo 1

Ingrediente	Quantidade em µg
brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Formoterol	10
Lactose	2.500

Exemplo 2

Ingrediente	Quantidade em µg
brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Salmeterol	25
Lactose	2.500

Exemplo 3

Ingrediente	Quantidade em µg
brometo de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Formoterol	10
Lactose	2.500

Exemplo 4

Ingrediente	Quantidade em µg
brometo de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Salmeterol	25
Lactose	2.500

Exemplo 5

Ingrediente	Quantidade em µg
brometo de (3R)-3-[(2S)-2-ciclo-pentil-2-hidróxi-2-tien-2-il-acetóxi]-1-(2-fenóxi-etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Formoterol	10
Lactose	2.500

Exemplo 7

Ingrediente	Quantidade em µg
brometo de (3R)-3-[(2S)-2-ciclo-pentil-2-hidróxi-2-tien-2-il-acetóxi]-1-(2-fenóxi-etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Salmeterol	25
Lactose	2.500

Atividade farmacológica

[00150] As composições acima são exemplos específicos de modalidades preferidas da invenção, na qual um agonista M3 de fórmula I é combinado com um agonista-β2. Estas combinações novas apresentam vantagens terapêuticas significativas com respeito às combinações de antagonistas M3 e um agonista-β2 já conhecidas na técnica.

[00151] Em particular, a combinação de um agonista M3 de fórmula I com um agonista-β2, tal como salmeterol ou formoterol, produz efeitos colaterais cardíacos significativa e consistentemente menores, tal como taquicardia, do que uma combinação terapêuticamente equivalente de brometo de tiotrópio com salmeterol ou formoterol.

[00152] Os seguintes exemplos comparativos descrevem as propriedades vantajosas de combinações compreendendo os agonistas M3 mais preferidos da invenção, isto é brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, e brometo de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Material e métodos

[00153] Três cães machos Beagle pesando 16-19 kg do "Centre d'Élevage du domaine des Souches" (CEDS, Meziles, França) foram alojados em condições padrão de temperatura, umidade e ciclos de luz. Os animais foram alimentados com ração de laboratório padrão e água ad libitum.

[00154] Os animais foram jejuados por umas 18 horas com água ad libitum antes do experimento. Cada cão foi retirado de seu canil, pesado, e levado à sala onde o experimento foi realizado por meio de uma armação restritiva de movimentos com elástico.

[00155] A veia cefálica esquerda foi canulada para administrar as substâncias de teste, e os fios do eletrocardiógrafo de superfície para gravar os ECGs (e calcular o batimento cardíaco) foram ligados no animal.

[00156] Cada cão recebeu todos os tratamentos (ou o veículo, isto é solução salina a 0,9 %) com um período de lavagem de 6 dias no mínimo. As combinações ou o veículo foram administrados em um volume total de 0,5 mL/kg, em perfusão de 3 minutos. Os efeitos sobre o batimento cardíaco foram avaliados e no final da administração, e a cada 15 minutos até umas 5 horas após a administração por meio de um sistema de aquisição de dados baseado em computador MP100WSW (Biopac Systems, Inc Santa Barbara, USA) proporcionado com o programa *AcqKnowledge III* (versão 3.5.3).

Resultados

[00157] Um experimento preliminar foi realizado para estudar os efeitos de brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (subseqüentemente chamado de composto 1), brometo de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanteno-9-carbonil-óxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (subseqüentemente chamado de composto 2) tiotrópio, salmeterol e formoterol sobre o batimento

cardíaco com o propósito de identificar as doses mais apropriadas (isto é aquelas produzindo aumentos de batimento cardíaco submáximos) a serem administradas em combinação (dados não mostrados). As doses selecionadas foram as seguintes:

[00158] • Composto 1: 10 e 100 µg/kg

[00159] • Composto 2: 100 µg/kg

[00160] • Tiotrópio: 10 µg/kg

[00161] • Salmeterol: 3 µg/kg

[00162] • Formoterol: 0,3 µg/kg.

[00163] As seguintes combinações foram estudadas:

[00164] • Composto 1 a 10 µg/kg mais formoterol a 0,3 µg/kg

[00165] • Composto 1 a 10 µg/kg mais salmeterol a 3 µg/kg

[00166] • Composto 1 a 100 µg/kg mais salmeterol a 3 µg/kg

[00167] • Composto 2 a 100 µg/kg mais salmeterol a 3 µg/kg

[00168] • Tiotrópio a 10 µg/kg mais formoterol a 0,3 µg/kg

[00169] • Tiotrópio a 10 µg/kg mais salmeterol a 3 µg/kg

[00170] Para cada tratamento foram também medidos o aumento máximo em batimento cardíaco e o tempo decorrido antes deste efeito cronotrópico máximo ter diminuído em 50 % ($t_{50\%}$).

TABELA 1

Tratamento	Batimento cardíaco máximo (batidas/min)	Duração do efeito - $t_{50\%}$ (min)
Composto 1 a 10 µg/kg + Formoterol a 0,3 µg/kg	166±11	40±18 (a)
Tiotrópio a 10 µg/kg + Formoterol a 0,3 µg/kg	206±18	155±26
Composto 1 a 10 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	157±14	25±10 (b)
Composto 1 a 100 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	214±25	65±18 (c)

Tratamento	Batimento cardíaco máximo (batidas/min)	Duração do efeito - t _{50%} (min)
Composto 2 a 100 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	227±15	35±5 (b)
Tiotrópio a 10 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	206±14	130±10

[00171] A análise estatística usando ANOVA univariada com pós-teste de Newman-Keuls dos dados sumariada na tabela 1 mostra que não há diferenças entre os efeitos máximos sobre o batimento cardíaco e que a duração do efeito de: (a) é diferente de tiotrópio mais formoterol $p < 0,01$; (b), é diferente de tiotrópio mais salmeterol $p < 0,01$; (c) é diferente de tiotrópio mais salmeterol $p < 0,05$.

[00172] Os resultados sumariados na Tabela 1 e nas Figuras 1 a 4 mostram os seguintes efeitos:

[00173] A combinação de composto 1 (10 µg/kg) mais formoterol produziu um aumento em batimento cardíaco menor do que tiotrópio mais formoterol, embora a diferença não seja estatisticamente significativa. (Fig. 1)

[00174] O efeito cronotrópico gerado pelo composto 1 (10 µg/kg) mais formoterol caiu para valores menores do que 50 % do aumento máximo a 40±18 min, enquanto que tiotrópio mais formoterol requereu 155±26 min para realizar isto. Esta diferença foi estatisticamente significativa. (Fig. 1)

[00175] A combinação de composto 1 (10 µg/kg) mais salmeterol também produziu um aumento em batimento cardíaco menor do que tiotrópio mais salmeterol. A diferença não foi estatisticamente significativa (Fig. 2).

[00176] O efeito cronotrópico gerado pelo composto 1 (10 µg/kg) mais salmeterol caiu para valores menores do que 50 % do aumento máximo a 25±10 min, enquanto que tiotrópio mais salmeterol requereu 130±10 min para realizar isto. Esta diferença foi estatisticamente signifi-

ficativa (Fig. 2).

[00177] A combinação de composto 1 em uma dose maior (100 µg/kg) mais salmeterol produziu um efeito de taquicardia máximo apenas ligeiramente maior do que aquele gerado por uma combinação de tiotrópio em uma dose 10-vezes menor mais salmeterol. Esta diferença pequena não alcançou significância estatística (Fig.3).

[00178] A duração do efeito cronotrópico produzido por uma combinação de composto 1 nesta dose alta de 100 µg/kg mais salmeterol é de novo estatisticamente mais curta ($t_{50\%}=65\pm 18$ min) do que aquele produzido por uma combinação de tiotrópio em uma dose 10 vezes menor (10 µg/kg) mais salmeterol ($t_{50\%}=130\pm 10$ min) (Fig 3).

[00179] Como no caso de composto 1, quando composto 2 foi administrado na dose alta de 100 µg/kg em combinação com salmeterol, o efeito de taquicardia máximo foi ligeiramente maior do que aquele produzido por uma combinação de tiotrópio em uma dose 10-vezes menor mais salmeterol. E, também como no caso de composto 1, esta diferença pequena não alcançou significância estatística (Fig. 4).

[00180] Notavelmente, também no caso de a combinação de composto 2 na dose alta de 100 µg/kg mais salmeterol o efeito cronotrópico durou significativamente menos tempo ($t_{50\%}=35\pm 5$ min) do que aquele produzido por uma combinação de tiotrópio em uma dose 10 vezes menor mais salmeterol ($t_{50\%}=130\pm 10$ min).

[00181] Estes resultados demonstraram que a combinação dos antagonistas M3 da invenção com LABAs induz menos efeitos colaterais cardíacos do que a combinação de antagonistas M3 comerciais, como tiotrópio, com LABAs.

[00182] Conseqüentemente, as combinações da invenção possuem propriedades terapêuticamente vantajosas, o que as torna particularmente adequadas para o tratamento de doenças respiratórias em todos os tipos de pacientes, incluindo aqueles possuindo uma condição

cardíaca subjacente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00183] FIG. 1 mostra os efeitos no decorrer do tempo sobre o batimento cardíaco de combinações de 0,3µg/kg de formoterol com quer 10µg/kg de composto 1 ou 10µg/kg de tiotrópio. Os efeitos de um veículo também são mostrados como uma referência.

[00184] FIG. 2 mostra os efeitos no decorrer do tempo sobre o batimento cardíaco de combinações de 3µg/kg de salmeterol com quer 10µg/kg de composto 1 ou 10µg/kg de tiotrópio. Os efeitos de um veículo também são mostrados como uma referência.

[00185] FIG. 3 mostra os efeitos no decorrer do tempo sobre o batimento cardíaco de combinações de 3µg/kg de salmeterol com quer 100µg/kg de composto 1 ou 10µg/kg de tiotrópio. Os efeitos de um veículo também são mostrados como uma referência.

[00186] FIG. 4 mostra os efeitos no decorrer do tempo sobre o batimento cardíaco de combinações de 3µg/kg de salmeterol com quer 100µg/kg de composto 2 ou 10µg/kg de tiotrópio. Os efeitos de um veículo também são mostrados como uma referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende:
 - (a) um agonista β_2 , que é selecionado a partir de formoterol e salmeterol, opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus diastereômeros e suas misturas, e opcionalmente seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis, e
 - (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3, que é 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano, na forma de um sal possuindo um ânion X, que é um ânion farmacologicamente aceitável de um ácido mono ou polivalente.
2. Combinação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista de receptores muscarínicos M3 (b) é brometo de 3(R)-(2-hidróxi-2,2-ditien-2-il-acetóxi)-1-(3-fenóxi-propil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano.
3. Combinação, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o agonista- β_2 é fumarato de formoterol.
4. Combinação, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o agonista β_2 é xinafoato de salmeterol.
5. Combinação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que os ingredientes ativos (a) e (b) formam uma única composição farmacêutica.
6. Uso de (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3, como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento, para uso simultâneo em combinação com (a) um agonista β_2 , como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3 e 4, para tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente.
7. Uso de (a) um agonista β_2 , como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3 e 4, caracterizado pelo fato de que é para

a preparação de um medicamento, para uso simultâneo em combinação com (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3, como definido na reivindicação 1 ou 2, para tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente.

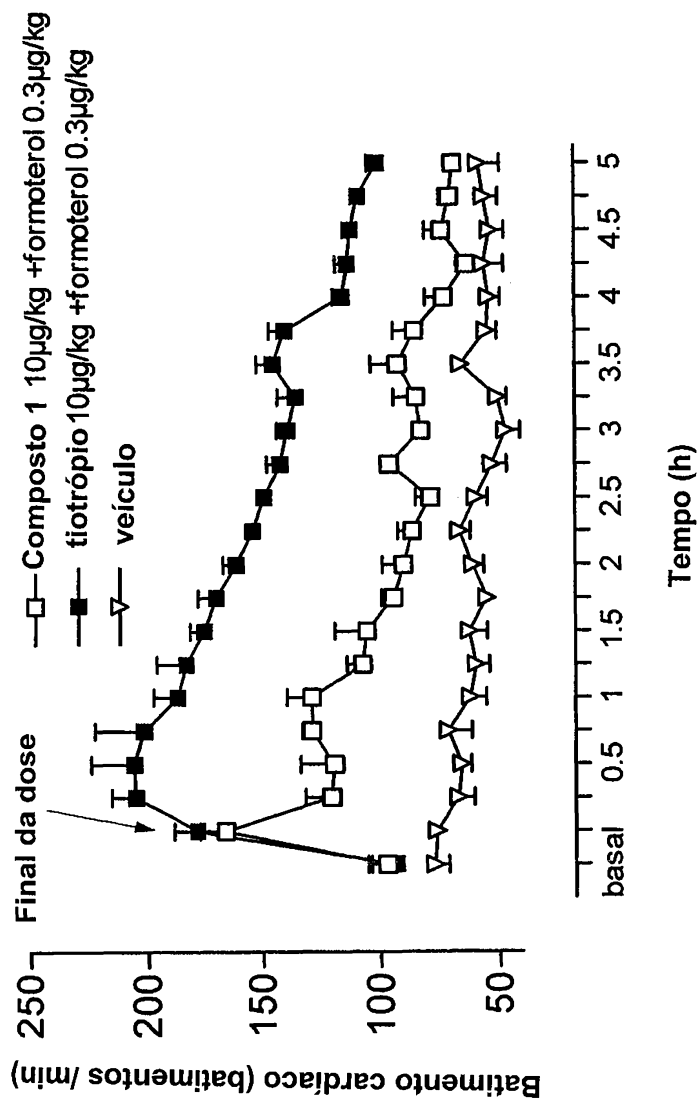
8. Uso de (a) um agonista- β 2, como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3 e 4, e (b) um antagonista de receptores muscarínicos M3, como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para uso simultâneo no tratamento de uma doença respiratória que responde ao antagonismo M3 em um paciente.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, caracterizado pelo fato de que o paciente está sofrendo de uma condição cardíaca pré-existente ou condição que seria agravada por taquicardia.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, caracterizado pelo fato de que a doença respiratória é asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

FIGURA 1

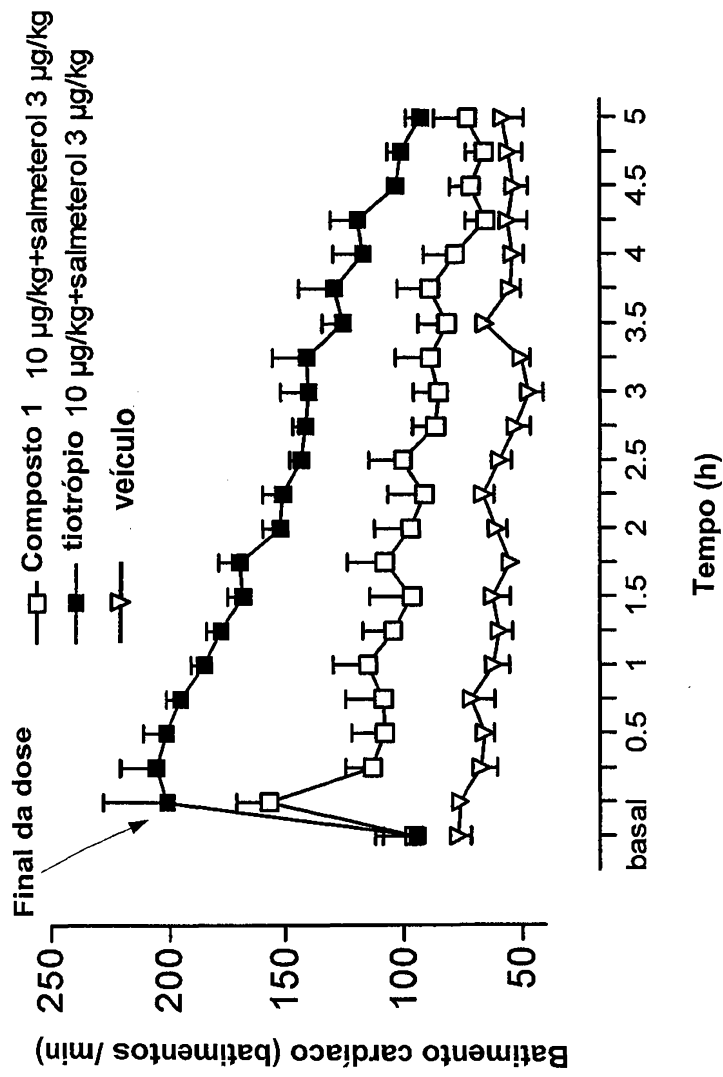
Efeitos comparativos no decorrer do tempo de Composto 1 mais formoterol versus tiotrópio mais formoterol i.v. sobre o batimento cardíaco em cães Beagle conscientes.



N= 3. Análise estatística ANOVA univariada com pós-teste de Newman-Keuls. Há diferenças entre cada tratamento e o grupo de veículo e entre os tratamentos

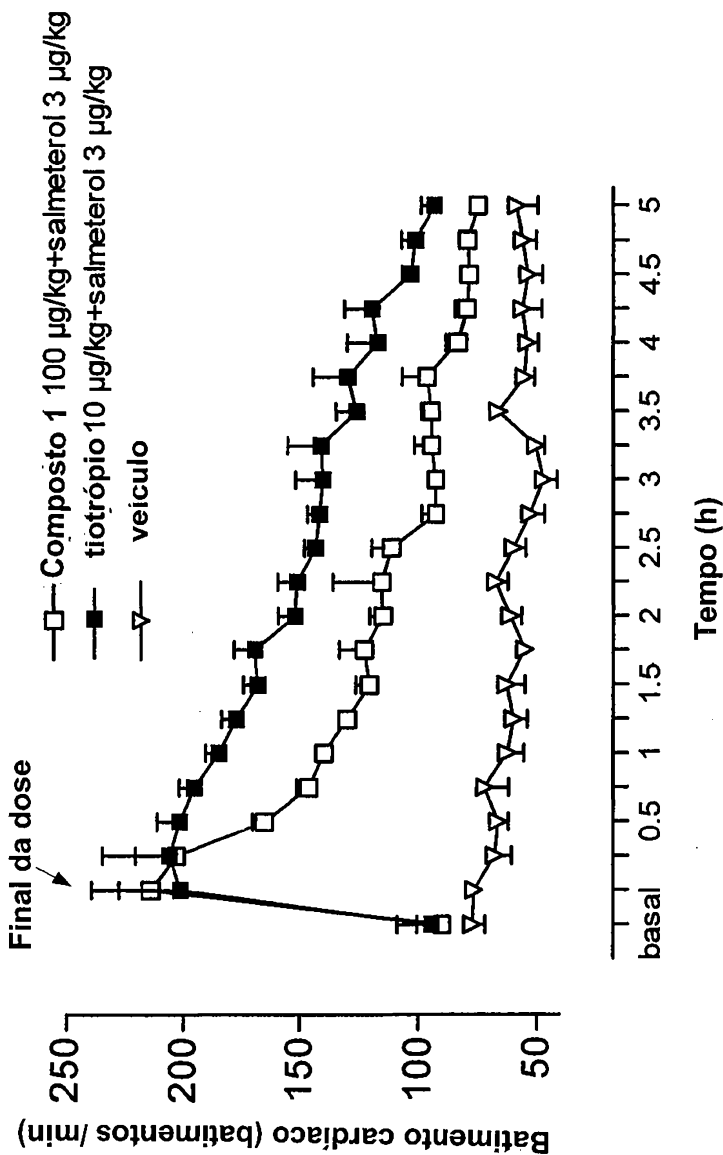
FIGURA 2

Efeitos comparativos no decorrer do tempo de Composto 1 mais salmeterol versus tiotropio mais salmeterol i.v. sobre o batimento cardíaco em cães Beagle conscientes.



N= 3. Análise estatística ANOVA univariada com pós-teste de Newman-Keuls. Há diferenças entre cada tratamento e o grupo de veículo e entre os tratamentos

FIGURA 3
Efeitos comparativos no decorrer do tempo de Composto 1 100 µg/kg mais salmeterol 3 µg/kg versus tiotrópio 10 µg/kg mais salmeterol 3 µg/kg i.v. sobre o batimento cardíaco em cães Beagle conscientes.

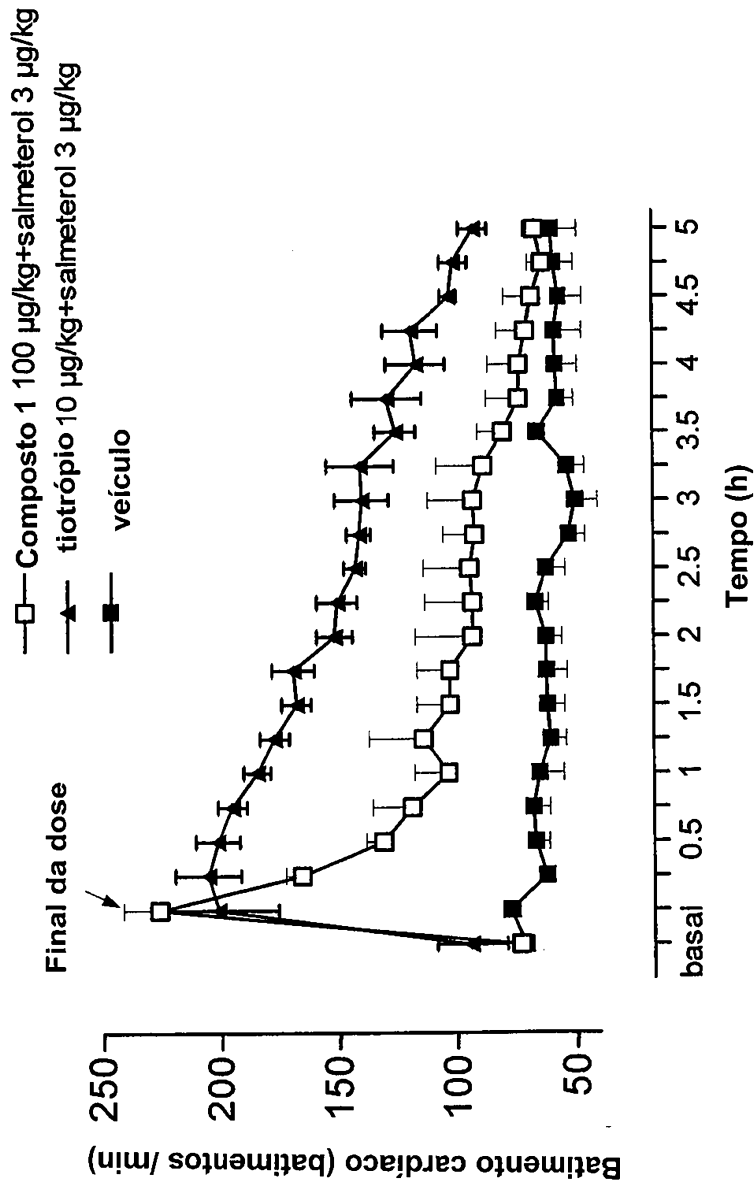


N= 3. Análise estatística ANOVA univariada com pós-teste de Newman-Keuls. Há diferenças entre cada tratamento e o grupo de veiculo e entre os tratamentos

21

FIGURA 4

Efeitos no decorrer do tempo de Composto 2 100 µg/kg mais salmeterol 3 µg/kg versus tiotrópio 10 µg/kg mais salmeterol 3 µg/kg i.v. sobre o batimento cardíaco em cães Beagle conscientes.



N= 3. Análise estatística ANOVA univariada com pós-teste de Newman-Keuls. Há diferenças entre cada tratamento e o grupo de veículo e entre os tratamentos