

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 322 280**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2005 E 05750538 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **21.08.2013 EP 1763368**

54 Título: **Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y agonistas beta-adrenérgicos**

30 Prioridad:

31.05.2004 ES 200401312

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:

03.12.2013

73 Titular/es:

**ALMIRALL, S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GRAS ESCARDO, JORDI;
LLENAS CALVO, JESÚS;
RYDER, HAMISH y
ORVIZ DÍAZ, PÍO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 322 280 T5

DESCRIPCIÓN

Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y agonistas beta-adrenérgicos

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

5 **Antecedentes de la invención**

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

10 Se sabe que ambas clases de fármacos pueden usarse en combinación. Las Solicitudes de Patentes Internacionales WO0238154 y WO03000241 describen algunos ejemplos de estas combinaciones.

WO 01/04118 describe diversos antagonistas de M3, incluidos el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano y el bromuro de 3(S)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano. WO 2005/014044 describe combinaciones de sales de 3(S)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano con agonistas β_2 .

15 Son conocidas las combinaciones de fármacos en las que los ingredientes activos funcionan vía diferentes rutas que son fisiológicamente útiles. Frecuentemente, surge la ventaja terapéutica porque la combinación puede lograr un efecto terapéuticamente útil usando concentraciones inferiores de cada componente activo. Esto permite minimizar los efectos secundarios de la medicación. Así, la combinación se puede formular de forma que cada ingrediente activo está presente en una concentración que es subclínica en células que no son las células diana de la enfermedad. No obstante, la combinación es terapéuticamente eficaz en células diana que responden a ambos ingredientes.

A pesar de la discusión de más arriba, se conoce que las combinaciones de conocidos receptores M3 muscarínicos y agonistas β -adrenérgicos, que son usados en combinación para tratar trastornos respiratorios, tienen un efecto no deseado en el corazón. Parece que las células cardíacas son susceptibles tanto a conocidos antagonistas M3 como a conocidos agonistas β -adrenérgicos, de la misma forma que las células en el tracto respiratorio. Los efectos secundarios parece que son más prominentes y frecuentes cuando ambas clases de fármacos se usan en combinación. Así, el uso de combinaciones de agentes muscarínicos y agonistas β -adrenérgicos conocidos implican efectos secundarios cardíacos no deseados, por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, dolencias similares a angina y arritmias, limitando por tanto el valor terapéutico de la combinación, especialmente en pacientes con un trastorno cardíaco subyacente.

25 **Descripción de la invención**

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que una combinación de ciertos antagonistas de los receptores M3 muscarínicos (en lo sucesivo denominados antagonistas de M3 de la invención) con agonistas β_2 -adrenérgicos (en lo sucesivo denominados agonistas β_2) producen efectos secundarios sobre el corazón significativamente menores, tales como taquicardia, que las combinaciones propuestas en el estado de la técnica, conservando aún una robusta actividad en el tracto respiratorio.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación que comprende (a) un agonista β_2 de larga duración de la acción y (b) un antagonista de receptores M3 muscarínicos que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.

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

45 Típicamente, el antagonista de los receptores M3 muscarínicos es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano.

Típicamente, la combinación contiene los ingredientes activos (a) y (b) formando parte de una sola combinación farmacéutica.

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

La presente invención además proporciona el uso de (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de M3 de la invención para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en el tratamiento de dicha enfermedad respiratoria en un paciente humano o animal.

- 5 También se proporciona el uso de (b) un antagonista de M3 de la invención para la preparación de un medicamento, para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 para el tratamiento de dicha enfermedad respiratoria en un paciente humano o animal.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de M3 de la invención en asociación con (c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 La invención también proporciona un kit de envases separados que comprende (b) un antagonista de M3 de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 , para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a dicha enfermedad respiratoria.

Además se proporciona un embalaje que comprende (b) un antagonista de M3 de la invención y (a) un agonista β_2 para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en el tratamiento de dicha enfermedad respiratoria.

- 15 Además se proporciona una combinación como se describe previamente en la presente memoria donde dicha combinación además comprende (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-quinasa, (e) inhibidores de p38 quinasa y (f) agonistas del receptor NK1 para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial.

- 20 Es una realización de la presente invención que la combinación comprende (b) un antagonista de M3 de la invención y (a) un agonista β_2 como únicos compuestos activos.

Es también una realización de la presente invención el uso de (b) un antagonista de M3 de la invención y (a) un agonista β_2 sin cualquier otro compuesto activo para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a antagonismo M3 en un paciente humano o animal.

- 25 Puesto que los antagonistas de M3 de la invención tienen una larga duración de la acción, se combinan con los agonistas β_2 de acción prolongada (también conocidos por su acrónimo en inglés LABA). Los fármacos combinados podrían ser administrados entonces una vez al día.

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

- 35 Los siguientes pueden ser considerados para representar ejemplos de ácido apropiado para la formación de sales de adición de agonistas β_2 : ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico; y ácido trifluoroacético. Además pueden emplearse mezclas de los ácidos antes mencionados.

Una realización preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 de la invención con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

- 40 Una realización particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 de la invención con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

Otra realización de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 que es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

- 45 Según una realización de la invención, el agonista β_2 es formoterol, en particular fumarato de formoterol.

Según otra realización de la invención, el agonista β_2 es salmeterol, en particular xinafoato de salmeterol.

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

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los antagonistas de M3 de la invención y los agonistas β_2 -adrenérgicos son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram,

hidrocloruro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidrocloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur. Respir. J. 2003, 22 (Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las Solicitudes de Patente PCT número WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la Solicitud de Patente Española número P200302613.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los agonistas $\beta 2$ son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluciclonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato de dexametasona sodio, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sodio, fosfato de prednisolona sodio y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de LTD4 que pueden combinarse con antagonistas de M3 y agonistas $\beta 2$ son tomelukast, ibudilast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, suiukast, cinalukast, iralukast sodio, montelukast sodio, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico, sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfonil]metilsulfonil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)tiol]propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-il]metilfenilsulfonil]-benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)-carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-[4-carboxifenil]tio]-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la Solicitud de Patente PCT/EP03/12581.

Ejemplos de inhibidores adecuados de egfr-quinasa que pueden combinarse con los antagonistas de M3 y los agonistas $\beta 2$ son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidrocloruro de eriotinib, dihidrocloruro de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

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

Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 adecuados que pueden ser combinados con antagonistas de M3 y agonistas $\beta 2$ son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant, hidrocloruro de vofopitant, apreptant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanilalotreonil-asparaginilserina C-1.7.0-3.1 lactona, N-bencil-N-metilamida de 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxil]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)-benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, sal con bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il-metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfínico; sal con 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol del ácido [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico (2:1), hidrocloruro de 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoi)]morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidin] 2(S)-óxido y el compuesto CS-003 descrito en Eur. Respir. J 2003, 22 (Suppl. 45): Abst. P2664.

Los compuestos activos en la combinación, es decir el antagonista de M3 de la invención, el agonista $\beta 2$ y cualquier otro compuesto activo pueden ser administrados juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones previstas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente ruta.

En una realización preferida de la invención, los compuestos activos en la combinación son administrados por inhalación a través de un dispositivo de liberación común, donde se pueden formular en las mismas o en diferentes composiciones farmacéuticas.

En la realización más preferida, el antagonista de M3 de la invención y el agonista $\beta 2$ están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y son administrados por inhalación a través de un dispositivo de liberación común.

En un aspecto, la invención proporciona una combinación tal como se define en la presente memoria, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una sola composición farmacéutica.

Dicha composición farmacéutica puede ser preparada mezclando y procesando un antagonista de M3 de la invención, un agonista β_2 y opcionalmente otros aditivos y/o vehículos por métodos conocidos per se.

- 5 Los compuestos activos en la combinación, es decir el antagonista de M3 de la invención, el agonista β_2 y cualquier otro compuesto activo opcional pueden ser administrados por cualquier ruta apropiada, dependiendo de la naturaleza del trastorno a tratar, por ejemplo oralmente (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc.), tópicamente (como cremas, ungüentos, lociones, sprays nasales, o aerosoles, etc.); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

- 10 Las formulaciones farmacéuticas pueden convenientemente ser presentadas en forma de posología unitaria y pueden ser preparadas por cualquier método bien conocido en el estado de la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el/(los) ingrediente(s) activo(s) con el vehículo. En general, las formulaciones son preparadas para asociar de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con los vehículos líquidos o vehículos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, dar forma al producto a una formulación deseada.

- 15 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida del tipo aceite-en-agua o una emulsión líquida del tipo agua-en-aceite. El ingrediente activo puede también presentarse como un bolo, electuario o pasta.

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

- 25 Cuando la composición esté en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen celulosa, estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, goma acacia, almidones, lactosa y sacarosa.

- 30 Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de libre fluidez, tal como polvo, o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, tensioactivos o agentes dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo que comprende los compuestos activos humedecida con un diluyente líquido inerte y opcionalmente secados y tamizados. Los comprimidos pueden ser revestidos o ranurados y pueden formularse para proporcionar una liberación modificada (es decir lenta o controlada) del ingrediente activo que contienen.

- 35 Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo, empleando los vehículos antes mencionados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula de gelatina blanda puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico habitual para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

- 40 Las composiciones de polvo seco para administración tópica a los pulmones mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en diferentes sistemas de embalaje principal (tales como cápsulas y cartuchos, de por ejemplo gelatina o blísteres de por ejemplo hoja de aluminio laminado) para uso en un inhalador o insuflador.

- 45 El envase de la formulación puede ser adecuado para la administración de monodosis o multidosis. En el caso de suministro de multidosis la formulación puede pre-dosificarse o dosificarse durante el uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: a) dispositivos de monodosis, (b) dispositivos de múltiples monodosis y (c) dispositivos de multidosis.

- 50 Las formulaciones generalmente contienen una mezcla de polvos para inhalación de los compuestos de la invención y un polvo base apropiado (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho generalmente puede contener entre 2 μg y 400 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. De forma alternativa, el/(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) estar presentes sin excipientes.

- 55 Para inhaladores monodosis del primer tipo, las monodosis han sido incorporadas por el fabricante en pequeños envases, que más generalmente son cápsulas de gelatina dura. Se ha de tomar una cápsula de una caja o recipiente separado e insertarla en una zona de recepción del inhalador. A continuación, la cápsula ha de ser abierta o perforada con pasadores o cuchillas cortadoras para permitir que parte de la corriente de aire inspirado pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vacía ha de ser retirada de

nuevo del inhalador. La mayoría de las veces es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y engorrosa para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son: (a) mala protección contra la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas en la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o indentación, y (c) posible inhalación de fragmentos de cápsulas. Además, para cierto número de inhaladores de cápsulas se ha descrito una expulsión incompleta (véase por ejemplo Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un compartimento desde donde pueden transferirse las cápsulas individuales a una cámara receptora, en la cual tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en la Solicitud de Patente WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen compartimentos rotatorios en las cámaras para las cápsulas que pueden ser conectados en línea al conducto de aire para descarga de la dosis (por ejemplo en las Solicitudes de Patentes WO91/02558 y GB 2242134). Dichos inhaladores pertenecen al tipo de múltiples monodosis junto con los inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de monodosis en el suministro a un disco o una tira.

Los inhaladores de blíster proporcionan al medicamento una mejor protección contra la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la tapa, así como la lámina del blíster o separando la lámina de la tapa. Cuando en lugar de un disco se usa una tira de blíster, se puede aumentar el número de dosis, pero es un inconveniente para el paciente tener que reemplazar una tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son frecuentemente desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

Los inhaladores de multidosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un sistema de medida que puede ser puesto en funcionamiento por el paciente. El recipiente lleva múltiples dosis que se aíslan individualmente de la masa de polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos sistemas de medida de dosis, incluyendo membranas rotatorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos rotatorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que han de ser llenadas con polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen placas correderas para medida (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o empujadores de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el recipiente a una cámara de suministro o a un conducto de aire, por ejemplo los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La reproducibilidad de las medidas es uno de los principales requisitos para los dispositivos inhaladores de multidosis.

La formulación de polvo ha de presentar buenas y estables propiedades de flujo, porque el llenado de las copas o cavidades de medida de las dosis depende principalmente de la influencia de la gravedad.

Para inhaladores de monodosis y de múltiples monodosis recargables, la precisión y reproducibilidad de la medida deben estar garantizadas por el fabricante. Por otra parte, los inhaladores de multidosis pueden contener un número más alto de dosis, aunque el número de manipulaciones para cargar una dosis es generalmente inferior.

Debido a que la corriente de aire inspirado en los dispositivos multidosis por lo general entra directamente a través de la cavidad de medida de la dosis, y debido a que los sistemas de medida de las dosis de los inhaladores son macizos y rígidos, no pueden ser agitados por dicha corriente de aire inspirado, la masa de polvo simplemente es arrastrada desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios separados de desintegración. Sin embargo, en la práctica no siempre son parte del diseño del inhalador. Debido al elevado número de dosis en los dispositivos multidosis, debe ser minimizada la adherencia del polvo a las paredes interiores de los conductos de aire y a los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin afectar a las dosis residuales que van quedando en el dispositivo. Algunos inhaladores de multidosis tienen recipientes de fármaco desechables, que pueden ser reemplazados después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para tales inhaladores de multidosis semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, son aún más estrictos los requisitos para impedir la acumulación de fármaco.

Además de aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden administrarse desde aerosoles que funcionan con gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, mediante los cuales se pueden pulverizar bajo presión soluciones de sustancias farmacológicamente activas, de modo que se obtiene una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede prescindir del uso de gases propulsores.

Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente PCT No. WO 91/14468 y la Solicitud de Patente Internacional No. WO 97/12687, a cuyos contenidos se hace referencia en la presente memoria.

- Las composiciones pulverizables para administración tópica a los pulmones por inhalación pueden formularse por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medidas, con el uso de un gas propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser bien una suspensión o bien una solución y generalmente contienen el/(los) ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado, tal como una fluorocarbono o un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También pueden usarse como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes u opcionalmente puede contener excipientes adicionales de la formulación bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico o lecitina y co-disolventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas estarán contenidas generalmente en un bote (por ejemplo un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y que tiene acoplado un pulsador provisto de una pieza de boca.
- Los medicamentos para administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es usualmente 1-10 μ , preferiblemente 2-5 μ . Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μ son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las pequeñas vías respiratorias. Para conseguir estos tamaños las partículas del ingrediente activo, tal como se producen pueden ser reducidas por medios convencionales, tales como micronización. La fracción deseada puede separarse por clasificación por aire o tamización. Preferiblemente las partículas serán cristalinas.
- Es difícil conseguir una alta reproducibilidad de la dosis con polvos micronizados debido a su defectuosa fluidez y extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan en el tracto respiratorio. Por tanto, generalmente se emplea un excipiente tal como lactosa o glucosa. En la presente invención el tamaño de partículas del excipiente será usualmente mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente es lactosa típicamente estará presente como lactosa molida, preferiblemente monohidrato de alfa-lactosa cristalino.
- Las composiciones de aerosol presurizado generalmente se cargarán en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los botes pueden opcionalmente estar revestidos con un material plástico, por ejemplo un polímero fluorocarbonado como se describe en el documento WO96/32150. Los botes tendrán acoplado un pulsador adaptado para la administración por la boca.
- Composiciones típicas para administración nasal incluyen las mencionadas anteriormente para la inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en la forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte, tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales, tales como tampones, agentes antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad, y agentes modificadores de la viscosidad, que pueden administrarse por una bomba nasal.
- Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta en la forma de emplasto, parche o membrana medicados.
- Las proporciones en las que (a) el agonista β_2 y (b) el antagonista de M3 muscarínicos de los receptores pueden ser usados según la invención son variables. Las sustancias activas (a) y (b) posiblemente pueden estar presentes en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las relaciones de peso que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención varían en base a los diferentes pesos moleculares de las varias formas de las sales. Las combinaciones farmacéuticas según la invención pueden contener (a) y (b) generalmente en una relación en peso (b):(a) en un intervalo de 1:5 a 500:1, preferiblemente de 1:10 a 400:1.
- Las relaciones de peso especificadas más abajo están basadas en el compuesto (b) expresado como bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y las bases libres de los agonistas β_2 , salmeterol y formoterol, que son particularmente preferidas según la invención.
- Las combinaciones farmacéuticas según la invención pueden contener (a) y (b) en el caso de formoterol, por ejemplo, en una relación de peso (b):(a) en un intervalo de 1:10 a 300:1, preferiblemente de 1:5 a 200:1, preferiblemente 1:3 a 150:1, más preferiblemente 1:2 a 100:1.
- Las composiciones farmacéuticas según la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) normalmente son administradas de forma que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el formoterol están presentes juntos en dosificaciones de 5 a 5000 μ g, preferiblemente de 10 a 2000 μ g, más preferiblemente de 15 a 1000 μ g, todavía mejor de 20 a 800 μ g por monodosis.
- Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención en sí, las combinaciones en las que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano se usa como (b) y el fumarato de formoterol se usa como (a), las composiciones según la invención pueden contener, por ejemplo, de 20 a 1000 μ g de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 2,5 a 30 μ g de fumarato de formoterol.

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

- 5 Las composiciones farmacéuticas según la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) normalmente se administran de forma que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano y el salmeterol están presentes juntos en dosificaciones de 5 a 5000 µg, preferiblemente de 19 a 2000 µg, más preferiblemente de 15 a 1000 µg, incluso más preferiblemente de 20 a 800 µg por monodosis.

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

- 15 Los ejemplos previamente mencionados de posibles dosis aplicables para las combinaciones según la invención se entiende que son referidos a dosis por única aplicación. Sin embargo, se entiende que estos ejemplos no excluyen la posibilidad de administrar las combinaciones, según la invención, múltiples veces. Dependiendo de la necesidad médica, los pacientes también pueden recibir múltiples aplicaciones de inhalación. Como ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones según la invención, por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo dos o tres ráfagas con un inhalador de polvos, un MDI, etc.) por la mañana de cada día de tratamiento. Como los ejemplos de dosis
20 anteriormente mencionados sólo se conocen como ejemplos de dosis por aplicación única (es decir, por accionamiento), la aplicación múltiple de las combinaciones según la invención lleva a múltiples dosis de los ejemplos anteriormente mencionados. La aplicación de las composiciones según la invención puede ser, por ejemplo, una vez al día o, dependiendo de la duración de la acción del agente anticolinérgico, dos veces al día, o una vez cada 2 o 3 días.

- 25 Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis de aerosol, de modo que el paciente pueda administrarse una monodosis.

Cada unidad de dosificación puede contener adecuadamente des 20 a 1000 µg y preferiblemente des 50 µg a 300 µg de un antagonista de M3 según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 1 µg a 300 µg, y preferiblemente desde 5 µg a 100 µg de un agonista β2 según la invención.

- 30 La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico, variará naturalmente con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el individuo sometido a tratamiento, y el trastorno o la enfermedad particular que se esté tratando.

Los ingredientes activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para exhibir la actividad deseada. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

- 35 Se considera la posibilidad de que todos los ingredientes activos se administren al mismo tiempo o muy próximos en el tiempo. Alternativamente, uno o dos principios activos podrían ser tomados por la mañana y el (los) otro(s) más tarde durante el día. O en otra situación, uno o dos principios activos podrían ser tomados dos veces al día y el/(los) otro(s) una vez al día, bien sea al mismo tiempo con uno de los administrados dos veces al día o por separado. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos podrían administrarse al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos podrían administrarse
40 en forma de una mezcla.

- Las composiciones de la sustancia activa de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación suministradas con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma de administración oral o parenteral. En la presente invención la aplicación de las composiciones inhaladas constituye la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia
45 de las enfermedades obstructivas o para el tratamiento del asma.

Las formas de preparaciones siguientes se citan como ejemplos de formulación:

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Formoterol	10
Lactosa	2,500

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2,500

5

Actividad farmacológica

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

10

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de la invención con un agonista β_2 , tal como salmeterol o formoterol, produce efectos secundarios sobre el corazón, tales como taquicardia, significativa y consistentemente menores que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropio con salmeterol o formoterol.

15

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

Materiales y métodos

20

Tres perros Beagle machos que pesaban 16-19 Kg procedentes del "Centre d'Elevage du domaine des Souches" (CEDS, Mezilles, France) se alojaron en condiciones estándar de temperatura, humedad y ciclos de luz. Los animales se alimentaron con comida de laboratorio típica para perros y agua *ad Libitum*.

Antes del experimento los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 horas con agua *ad libitum*. Se tomó cada perro de su perrera, se pesó, y se llevó al recinto donde se realizó el experimento por medio de un dispositivo inmovilizador de tipo cabestrillo o braguero.

25

Se canuló la vena cefálica izquierda para administrar las sustancias de ensayo, y se fijaron en la superficie del animal conductores de electrocardiógrafo para registrar los electrocardiogramas (ECG) (y calcular la frecuencia cardíaca).

30

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

Resultados

Se realizó un experimento preliminar para estudiar los efectos de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo-[2.2.2]octano (en lo sucesivo denominado compuesto 1), tiotropio, salmeterol y formoterol sobre la frecuencia cardíaca para identificar las dosis más apropiadas (es decir, las que producen los incrementos submáximos de la frecuencia cardíaca) que han de administrarse en combinación (datos no mostrados). Las dosis seleccionadas fueron las siguientes:

- Compuesto 1: 10 y 100 µg/kg
- Tiotropio: 10 µg/kg
- Salmeterol: 3 µg/kg
- Formoterol: 0,3 µg/kg.

Se estudiaron las siguientes combinaciones:

- Compuesto 1 a 10 µg/kg más formoterol a 0,3 µg/kg
- Compuesto 1 a 10 µg/kg más salmeterol a 3 µg/kg
- Compuesto 1 a 100 µg/kg más salmeterol a 3 µg/kg
- Tiotropio a 10 µg/kg más formoterol a 0,3 µg/kg
- Tiotropio a 10 µg/kg más salmeterol a 3 µg/kg

Para cada tratamiento también se midió el incremento máximo de la frecuencia cardíaca y también el tiempo transcurrido antes de que su máximo efecto cronotrópico disminuyera al 50% ($t_{50\%}$).

TABLA 1

Tratamiento	Frecuencia cardíaca máxima (latidos/min)	Duración del efecto $t_{50\%}$. (min)
Compuesto 1 a 10 µg/kg + Formoterol a 0,3 µg/kg	166±11	40±18 (a)
Tiotropio a 10 µg/kg + Formoterol a 0,3 µg/kg	206±18	155±26
Compuesto 1 a 10 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	157±14	25±10 (b)
Compuesto 1 a 100 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	214±25	65±18(c)
Tiotropio a 10 µg/kg + Salmeterol a 3 µg/kg	206±14	130±10

El análisis estadístico utilizando el ensayo ANOVA de una vía con el post-ensayo de Newman-Keuls de los datos recogidos en la Tabla 1 muestra que no hay diferencias entre los efectos máximos sobre la frecuencia cardíaca y que la duración del efecto: (a) es diferente del tiotropio más formoterol $p<0,01$; (b), es diferente del tiotropio más salmeterol $p<0,01$; y (c) es diferente del tiotropio más salmeterol $p<0,05$.

Los resultados recogidos en la Tabla 1 y en las Figuras 1 a 3 muestran los siguientes efectos:

La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más formoterol produjo un incremento más pequeño en la frecuencia

cardiaca que el tiotropio más formoterol, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. (Fig. 1)

Los efectos cronotrópicos producidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más formoterol cayeron hasta valores inferiores al 50 % del incremento máximo a 40 ± 18 min, mientras que el tiotropio más formoterol requirió 155 ± 26 min para hacer lo mismo. Esta diferencia es estadísticamente significativa. (Fig. 1)

- 5 La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más salmeterol también produjo en la frecuencia cardiaca un incremento más pequeño que el tiotropio más salmeterol. La diferencia no fue estadísticamente significativa. (Fig. 2).

Los efectos cronotrópicos producidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más salmeterol cayeron a valores inferiores al 50 % del incremento máximo a 25 ± 10 min, mientras que el tiotropio más salmeterol requirió 130 ± 10 min para hacer lo mismo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Fig. 2).

- 10 La combinación del compuesto 1 a una dosis superior (100 µg/kg) más salmeterol produjo un efecto taicárdico máximo solo ligeramente mayor que el producido por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces más baja más salmeterol. Esta pequeña diferencia no alcanzó significado estadístico (Fig.3).

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

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

- 20 En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas que las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todas clases de pacientes, incluyendo los que tienen un trastorno cardíaco subyacente.

Breve descripción de los dibujos

- 25 La FIG. 1 muestra los efectos en el curso del tiempo sobre la frecuencia cardiaca de combinaciones de 0,3 µg/Kg de formoterol con 10 µg/Kg del compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio: Los efectos del vehículo también se muestran como referencia.

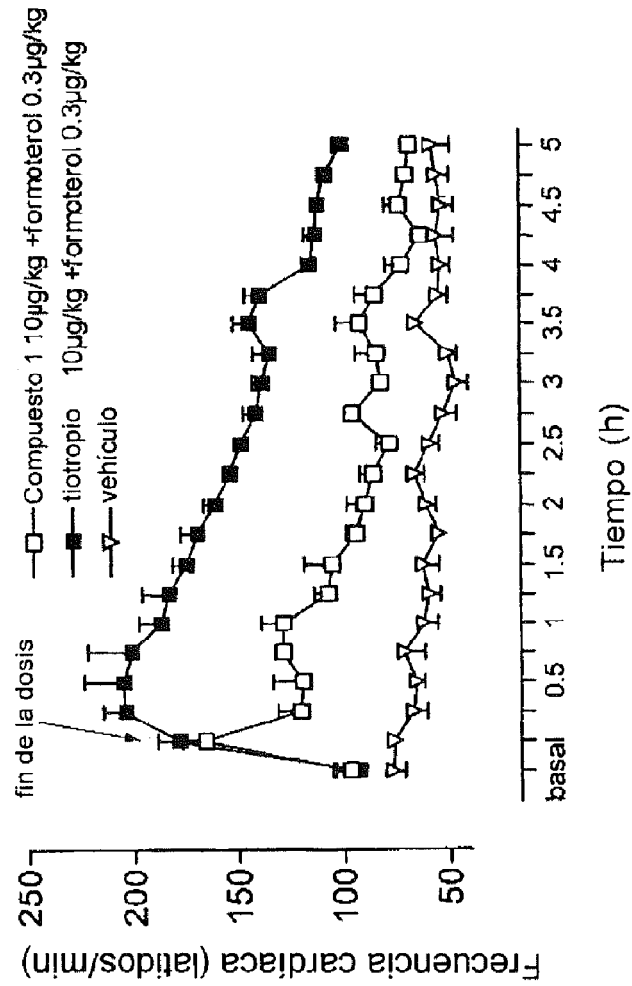
La FIG. 2 muestra los efectos en el curso del tiempo sobre la frecuencia cardiaca medida de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol con 10 µg/Kg del compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. Los efectos de un vehículo también se muestran como referencia.

- 30 La FIG. 3 muestra los efectos en el curso del tiempo sobre la frecuencia cardiaca de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol tanto con 100 µg/Kg del compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. Los efectos del vehículo también se muestran como referencia.

REIVINDICACIONES

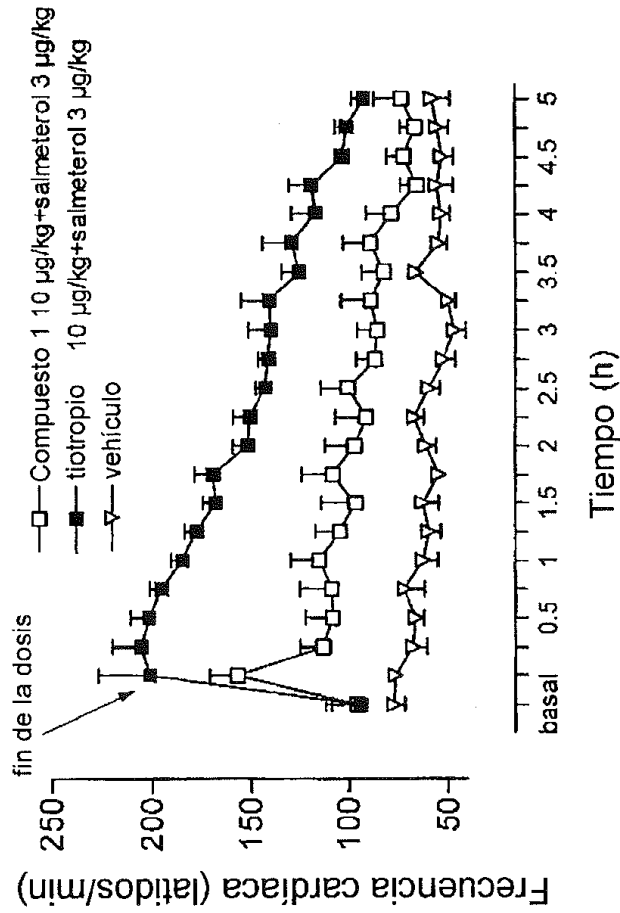
- 5 1. Una combinación que comprende (a) un agonista β_2 de larga duración de la acción y (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3, que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.
2. Una combinación según la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores muscarínicos M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.
- 10 3. Una combinación según la reivindicación 1 o 2, en donde el agonista β_2 de larga duración de la acción se selecciona del grupo que comprende formoterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.
- 15 4. Una combinación según la reivindicación 3, en donde el agonista β_2 de larga duración de la acción se selecciona del grupo que comprende formoterol, salmeterol y QAB-149 opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.
5. Una combinación según la reivindicación 4, en donde el agonista β_2 de larga duración de la acción es fumarato de formoterol.
6. Una combinación según la reivindicación 4, en donde el agonista β_2 de larga duración de la acción es salmeterol.
- 20 7. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una sola composición farmacéutica.
8. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c), antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-quinasa, (e) inhibidores de p38 quinasa y (f) agonistas del receptor NK1.
- 25 9. Uso de (a) un agonista β_2 de larga duración de la acción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 y (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2, para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un paciente.
- 30 10. Un kit de envases separados que comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2 junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 de larga duración de la acción como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, para el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad respiratoria según la reivindicación 9.
- 35 11. Un embalaje que comprende (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 como se define en la reivindicación 1 o 2 y (a) un agonista β_2 de larga duración de la acción como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria según la reivindicación 9.
- 40 12. Uso de (b) un antagonista de receptores muscarínicos M3 según la reivindicación 1 o 2 para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un agonista β_2 de larga duración de la acción como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria según la reivindicación 9.

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



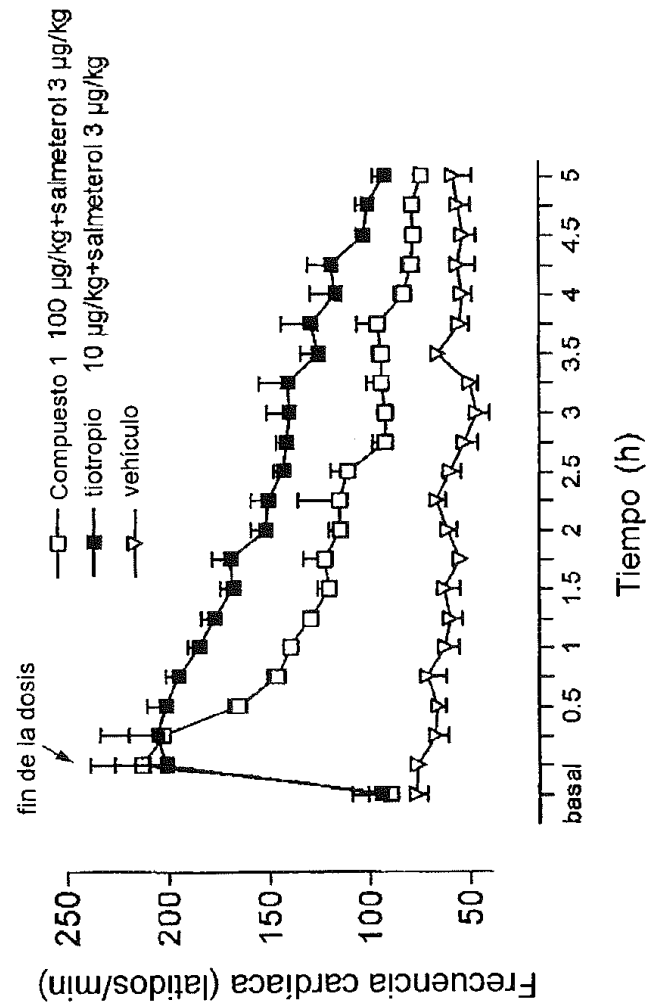
N=3, Análisis estadístico: Ensayo ANOVA de una vía con post-ensayo de Newman-Keuls. Hay diferencias entre cada tratamiento y el grupo vehículo y entre los tratamientos ($p < 0.001$)

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



N=3. Análisis estadístico: Ensayo ANOVA de una vía con post-ensayo de Newman-Keuls. Hay diferencias entre cada tratamiento y el grupo vehículo y entre los tratamientos ($p < 0.001$)

Figura 3. Efectos en el curso del tiempo del Compuesto 1 100 $\mu\text{g/kg}$ más salmeterol 3 $\mu\text{g/kg}$ frente a tiotropio 10 $\mu\text{g/kg}$ más salmeterol 3 $\mu\text{g/kg}$ i.v. sobre la frecuencia cardíaca en perros Beagle conscientes



N=3. Análisis estadístico: Ensayo ANOVA de una vía con post-ensayo de Newman-Keuls. Hay diferencias entre cada tratamiento y el grupo vehículo y entre los tratamientos ($p < 0.001$)