



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 498**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05751702 .1**

96 Fecha de presentación : **31.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1763369**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

54

Título: **Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y corticoesteroides.**

30

Prioridad: **31.05.2004 ES 200401312**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73

Titular/es: **Laboratorios Almirall, S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

72

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

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 498 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y corticosteroides.

5 La presente invención se refiere a nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con corticosteroides y a su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

Fundamento de la invención

10 Los corticosteroides y los agentes antimuscarínicos, en particular los antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, son dos clases de fármacos útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

15 Aunque los corticosteroides y los agentes antimuscarínicos pueden ser terapias eficaces, existe la necesidad clínica de terapias para el asma y la EPOC que tengan una acción potente y selectiva y que tengan un ventajoso perfil de acción.

20 Se sabe que ambas clases de fármacos pueden usarse en combinación. Las solicitudes de patentes internacionales WO/0178736, WO/0178739, WO/0178741, WO/0178743, WO/0236106 y WO/0247667 describen algunos ejemplos de dichas combinaciones.

25 Se sabe que las combinaciones de fármacos en los que los ingredientes activos actúan por una ruta fisiológica diferente son terapéuticamente útiles. Frecuentemente, la ventaja terapéutica se debe a que la combinación puede conseguir un efecto terapéuticamente útil usando concentraciones inferiores de cada componente activo. Esto permite minimizar los efectos secundarios de la medicación. Por tanto, la combinación puede ser formulada de modo que cada ingrediente activo esté presente a una concentración que sea subclínica en células distintas de las células diana. La combinación, no obstante, es terapéuticamente eficaz en las células diana que responden a ambos ingredientes.

Descripción de la invención

30 Sorprendentemente, puede observarse un efecto terapéutico inesperadamente beneficioso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio si se usa un agente antimuscarínico de fórmula (I) con uno o más corticosteroides. En vista de este efecto las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en dosis más pequeñas que las que se emplearían en el caso de los compuestos individuales usados en monoterapia del modo usual, aunque reteniendo una fuerte actividad en el tracto respiratorio.

35 La presente invención por consiguiente proporciona una combinación que comprende: (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o poli-valente.

45 Ejemplos de aniones farmacéuticamente aceptables de ácidos mono- o poli-valentes son los aniones derivados de ácidos inorgánicos, 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, pueden usarse mezclas de los ácidos antes mencionados.

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

50 Típicamente la combinación contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) (a) y (b) que forman parte de una composición farmacéutica sencilla.

55 Para evitar dudas, la expresión 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano se entiende que abarca las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden presentarse en forma de solvatos, es decir, en forma de hidratos y todas estas formas están también dentro del alcance de la presente invención. Además las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden presentarse en forma amorfa o en forma de diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

60 También se proporciona un producto que comprende: (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de M3 de la invención como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente humano o animal. Típicamente el producto es para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis en un paciente humano o animal.

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

ES 2 318 498 T3

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

- 5 También se proporciona el uso de: (a) un corticosteroide para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de dicha enfermedad respiratoria en un paciente humano o animal por co-administración simultánea, concurrente, separada o secuencial con (b) un antagonista de M3 de la invención.

Típicamente dicha enfermedad respiratoria es asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10

Preferiblemente dicho paciente es un ser humano.

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

15

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

20

Además se proporciona un envase que comprende: (b) un antagonista de M3 de la invención y (a) un corticosteroide para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de dicha enfermedad respiratoria.

También se proporciona una combinación, producto, kit o envase como se ha descrito anteriormente, en donde dicha combinación, producto, kit o envase comprende además: (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) β_2 -agonistas, (c) antagonistas de leucotrienos D4, (d) inhibidores de egfr-quinasa, (e) inhibidores de p38-quinasa y (f) agonistas de los receptores NK1 para su uso simultáneo, separado o secuencial. Típicamente el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo que consiste en: (a) inhibidores de PDE IV y (b) β_2 -agonistas.

25

30

Es una realización de la presente invención que la combinación, el producto, el kit o el envase comprenda (b) un antagonista de M3 de la invención y (a) un corticosteroide, como únicos compuestos activos.

También es una realización de la presente invención el uso de b) un antagonista de M3 de la invención y (a) un corticosteroide sin ningún otro compuesto activo para la preparación de un medicamento para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3 en un paciente humano o animal.

35

Los corticosteroides preferidos para ser usados en las combinaciones de la invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, famesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

45

Los corticosteroides particularmente preferidos en la presente invención son: dexametasona, budesonida, beclometasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, fosfato sódico de dexametasona y sus ésteres, así como el éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

50

Los corticosteroides aún más preferidos en la presente invención son: budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, hexaacetónido de triamcinolona y propionato de fluticasona opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Son incluso más preferidos budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona. Los corticosteroides más preferidos de la presente invención son budesonida y dipropionato de beclometasona.

55

Cualquier referencia a corticosteroides dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a sus sales o derivados que pueden formarse a partir de los corticosteroides. Ejemplos de posibles sales o derivados incluyen: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, farnesilatos, aceponatos, suleptanatos, prednicarbato, furoatos o acetónidos. En algunos casos los corticosteroides también pueden presentarse en forma de sus hidratos.

60

Una realización preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 de la invención con un corticosteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.

65

Una realización particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 de la invención con un corticosteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.

- 5 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 corticosteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.

De acuerdo con una realización de la invención el corticosteroide es un derivado de beclometasona, en particular
10 dipropionato de beclometasona.

De acuerdo con otra realización de la invención el corticosteroide es budesonida.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias adicionales activas
15 que se sabe son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, β_2 -agonistas o glucocorticoides, inhibidores de leucotrienos D4, inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de p38-quinasa y/o antagonistas de los receptores NK1. Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con antagonistas de M3 y corticosteroides son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloreto de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, Ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico, (R)-
20 (+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]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-metoxiquinolona-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida, Hidrocloreto 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-
25 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 patentes PCT N° WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española N° P200302613.

Ejemplos de β_2 -agonistas adecuados que pueden combinarse con antagonistas de M3 y corticosteroides son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, noloimirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfoterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-
35 159802, HOKU-81, Hidrocloreto de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidrato, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletioxi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-Metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-
40 2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-Hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.butilamino]etanol y 1-(4-Etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.butilamino)etanol opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Ejemplos de antagonistas de LTD4 adecuados que pueden combinarse con antagonistas de M3 y corticosteroides son tomelukast, ibudilast, pobelukast, pranlukast hidrato, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast
50 sódico, montelukast sódico, Ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, Ácido [5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(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-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]-propionico, 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-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-Metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]-indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-Metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, Ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT N° PCT/EP03112581.

Ejemplos de inhibidores adecuados de egfr-quinasa que pueden combinarse con antagonistas de M3 y corticosteroides son palifermina, cetuximab, gefitinib, repifermina, hidrocloreto de erlotinib, dihidrocloreto de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinol-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

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

Ejemplos de antagonistas adecuados de los receptores NK-1 que pueden combinarse con antagonistas de M3 y corticosteroides son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant, hidrocloreto de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-Pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina, C-1.7-O-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]quinolina-4-carboxamida, Sal de ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfónico y bis(N-metil-D-glucamina), Sal de 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 y 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2), Hidrocloreto de 2(S)-óxido de 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidina] 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 corticosteroide y cualesquiera compuestos activos opcionales pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente vía.

En una realización preferida de la invención los compuestos activos en la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de administración común, en donde pueden estar formulados en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

En la realización más preferida el antagonista de M3 de la invención y el corticosteroide están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y se administran por inhalación por medio de un dispositivo de administración común.

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

Dicha composición farmacéutica puede prepararse mezclando y procesando un antagonista de M3 de la invención, un corticosteroide y opcionalmente otros aditivos y/o vehículos por métodos conocidos *per se*.

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el corticosteroide y cualesquiera compuestos activos opcionales puede administrarse por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que ha de tratarse, por ejemplo, por vía oral (en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc.); tópicamente (en forma de cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones o aerosoles nasales, etc.); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (en forma de un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el(los) ingrediente(s) activo(s) con el vehículo. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales, tales como cápsulas, sellos 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, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante, edulcorante y/o colorante.

Cuando la composición está en forma de tableta o comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen celulosas, estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, goma arábica, almidones, lactosa y sacarosa.

Una tableta 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 fluyente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado 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 ingredientes activos humedecidos con un diluyente líquido inerte y opcionalmente secado y tamizado. Las tabletas y comprimidos pueden ser recubiertos o ranurados y pueden formularse para proporcionar una liberación modificada (es decir, lenta o controlada) del ingrediente activo que contienen.

5 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 forma de una cápsula de gelatina blanda puede considerarse cualquier vehículo usado habitualmente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y están incorporados en una cápsula de gelatina blanda.

10 Las composiciones en forma de polvo seco para administración tópica a los pulmones mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en diferentes sistemas primarios de envasado (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. El envase de la formulación puede ser adecuado para la administración de monodosis o multidosis. En el caso de administración de multidosis, la formulación puede pre-dosificarse o dosificarse en el momento de su 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.

15 Las formulaciones contienen generalmente una mezcla en forma de polvo para inhalación de los compuestos de la invención y una base en forma de polvo adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. El uso de lactosa es preferido. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 μg y 400 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el(los) ingrediente(s) activo(s) pueden presentarse sin excipientes.

20 Para inhaladores de monodosis del primer tipo, las monodosis han sido incorporadas por el fabricante en pequeños envases, que más generalmente son cápsulas de gelatina dura. Se debe tomar una cápsula de una caja o envase separado e insertarla en una zona de recepción del inhalador. A continuación, la cápsula debe ser abierta o perforada con barras o cuchillas cortadoras para permitir que una parte de la corriente de aire inspiratorio 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 debe 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, 30 lo que provoca fragmentación o hendiduras, y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. 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 35 WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen compartimentos giratorios con cámaras de cápsulas que pueden ser conectados 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 para suministro en un disco o una tira.

40 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 arrancando 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 45 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 de la dosis que debe ser puesto en funcionamiento por el paciente. El recipiente lleva múltiples dosis que están aisladas individualmente de la masa de polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos sistemas de medida de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, 50 EP0069715) o discos (por ejemplo, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de pirámides giratorios (por ejemplo WO 92/00771), teniendo todos cavidades que deben ser llenadas con polvo desde el recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen placas deslizantes para medida (por ejemplo, patente de EE.UU. 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida 55 con una cavidad local o circunferencial para desplazar cierto volumen de polvo desde el recipiente a una cámara de suministro o a un conducto de aire, por ejemplo EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida reproducible de la dosis es uno de los principales problemas para los dispositivos inhaladores de multidosis.

60 La formulación de polvo debe presentar propiedades de flujo buenas y estables, 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 exactitud y reproducibilidad de la medida 65 deben estar garantizadas por el fabricante. Por otra parte, los inhaladores de multidosis pueden contener un número mucho más alto de dosis, aunque el número de manipulaciones para cargar una dosis sea generalmente inferior.

Debido a que la corriente de aire inspiratorio 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 macizos y rígidos de medida de las dosis de los inhaladores de multidosis no pueden ser agitados por dicha corriente de aire inspiratorio, la masa de polvo simplemente es arrastrada desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre son parte del diseño del inhalador. Debido al elevado número de dosis en los dispositivos multidosis, deben ser minimizadas 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, 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 alta 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 completamente del uso de gases propulsores.

Dichos atomizadores se describen, por ejemplo en la solicitud de patente PCT N° WO 91/14468 y la solicitud de patente internacional N° 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 con válvula dosificadora, con el uso de un gas propulsor licuado adecuado. Las composiciones para 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 sus mezclas, 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 de sus mezclas. También pueden usarse como gas propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición para aerosol puede estar exenta de otros excipientes además del gas propulsor 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 boquilla.

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 vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños las partículas del ingrediente activo tal como se producen pueden ser reducidas por medios convencionales, por ejemplo por técnicas de micronización o de fluidos supercríticos. 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 en forma 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, manitol o glucosa. En la presente invención el tamaño de partícula del excipiente será usualmente mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente es lactosa típicamente estará presente como lactosa molida, preferiblemente alfa-lactosa monohidrato cristalina.

Las composiciones para aerosol presurizado generalmente se cargarán en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los botes pueden estar revestidos opcionalmente con un material plástico, por ejemplo un polímero fluorocarbonado como se describe en WO96/32150. Los botes tendrán acoplado un pulsador adaptado a la administración bucal.

Composiciones típicas para administración nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte, tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales, tales como tampones, agentes anti-microbianos, agente mucoadhesivos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, que puedan 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 o están en forma de un emplastro, parche o membrana medicamentados.

Las proporciones en las cuales (a) el corticosteroide y (b) el antagonista de los receptores M3 muscarínicos pueden usarse de acuerdo con la invención son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente

ES 2 318 498 T3

en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las relaciones en peso que pueden usarse dentro del alcance de la presente invención varían sobre la base de los diferentes pesos moleculares de las diversas formas de sales. Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener (a) y (b) generalmente en una relación en peso (b):(a) que varía de 1:100 a 100: 1, preferiblemente de 1:50 a 50:1.

5

Las relaciones en peso especificadas más adelante 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 los corticosteroides budesonida y dipropionato de beclometasona que son particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

10

Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener (a) y (b) en el caso de la budesonida, por ejemplo, en una relación en peso (b):(a) que varía de 1:10 a 50:10, preferiblemente de 1:5 a 10:1, preferiblemente de 1:4 a 5:1, más preferiblemente de 1:2 a 2:1.

15

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran normalmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y la budesonida estén presentes juntos en dosis de 5 a 5000 μg , preferiblemente de 10 a 2000 μg , más pre preferiblemente de 15 a 1000 μg , y mejor aún de 20 a 800 μg por dosis unitaria.

20

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a ellas, las combinaciones en la que se usa como (b) bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y se usa como (a) budesonida, las composiciones de acuerdo con 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 50 a 500 μg de budesonida.

25

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas de acuerdo con la invención pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y (a) en el caso de dipropionato de beclometasona, en una relación en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:100 a 50:1, preferiblemente de 1:50 a 30:1, preferiblemente de 1:10 a 20:1, más preferiblemente de 1:5 a 10:1.

30

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran usualmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el dipropionato de beclometasona estén presentes juntos en dosis de 5 a 5000 μg , preferiblemente de 50 a 2000 μg , más preferiblemente de 100 a 1000 μg , incluso más preferiblemente de 200 a 800 μg por dosis unitaria.

35

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a ellas, las combinaciones en las cuales se usa como (b) bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y se usa como (a) dipropionato de beclometasona, las composiciones de acuerdo con 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 20 a 800 μg de dipropionato de beclometasona.

40

Debe entenderse que los ejemplos antes mencionados de dosis posibles aplicables a las combinaciones de acuerdo con la invención se refieren a dosis por aplicación unitaria. Sin embargo, no debe entenderse que estos ejemplos excluyen la posibilidad de administrar las combinaciones de acuerdo con la invención varias veces. Dependiendo de las necesidades de medicación, los pacientes pueden recibir también múltiples aplicaciones por inhalación. Como ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos o tres bocanadas con un inhalador de polvos, un inhalador de dosis medida etc.) por la mañana de cada día de tratamiento. Como los ejemplos de dosis antes mencionadas se han de entender solamente como ejemplos de dosis por una sola aplicación (es decir, por bocanada), la aplicación múltiple de las combinaciones de acuerdo con la invención conduce a dosis múltiples de los ejemplos antes mencionados. La aplicación de las combinaciones de acuerdo con la invención puede ser por ejemplo una vez al día, o dependiendo de la duración de la acción del agente anticolinérgico dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días, o incluso "según se necesite" (tres o más veces al días en días ocasionales).

55

Preferiblemente la composición está en una forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis para aerosol medida, de modo que el paciente pueda administrarse una sola dosis.

60

Cada unidad de dosificación contiene adecuadamente de 20 μg a 1000 μg y preferiblemente de 50 μg a 400 μg de un antagonista de M3 de acuerdo con la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de 1 μg a 800 μg , y preferiblemente de 20 μg a 500 μg de un corticosteroide de acuerdo con la invención.

65

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

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.

ES 2 318 498 T3

Se considera que todos los agentes activos serían administrados al mismo tiempo, o muy próximos en el tiempo. Alternativamente, uno o dos agentes activos podrían tomarse por la mañana y el(los) otro(s) más tarde durante el día. O como otra posibilidad, uno o dos agentes activos podrían ser tomado dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, bien sea al mismo tiempo como ocurría con una de las dosificaciones de dos veces al día, o separadamente.

5 Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente la totalidad de los agentes activos, serían tomados juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los agentes activos serían administrados como una mezcla.

Las composiciones de las sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación administrada con la ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación oral o parenteral. En este caso, la aplicación de composiciones inhaladas abarca la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades obstructivas de los pulmones o para el tratamiento del asma.

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

Ejemplo 1

Polvo inhalable

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
Budesonida	200
Lactosa	10.200

Ejemplo 2

Polvo inhalable

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
Propionato de beclometasona	125
Lactosa	10.275

Ejemplo 3

Polvo inhalable

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
Propionato de fluticasona	125
Lactosa	10.275

ES 2 318 498 T3

Ejemplo 4

Polvo inhalable

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
Furoato de mometasona	250
Lactosa	10.150

Ejemplo 5

Polvo inhalable

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
Ciclesonida	250
Lactosa	10.150

Ejemplo 6

Aerosol

Ingrediente	% en peso
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano	0,33
Budesonida	0,55
Lecitina	
TG134a: TG227 2:3	hasta 100

Ejemplo 7

Aerosol

Ingrediente	% en peso
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano	0,25
Propionato de fluticasona	0,40
Miristato de isopropilo	0,10
TG 227	hasta 100

Actividad farmacológica

Sorprendentemente, puede observarse un efecto terapéutico inesperadamente beneficioso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio si se usa un agente antimuscarínico de la invención con uno o más corticosteroides. En vista de este efecto las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en dosis más pequeñas de las que se usarían con los compuestos individuales empleados en monoterapia del modo usual. Esto reduce los efectos secundarios no deseados, tal y como puede ocurrir cuando, por ejemplo, se administran corticosteroides.

Las composiciones anteriores son ejemplos específicos de realizaciones preferidas de la invención, en donde un antagonista de M3 de la invención está combinado con un corticosteroide. Estas nuevas combinaciones presentan ventajas terapéuticas significativas con respecto a las combinaciones de antagonistas de M3 y un corticosteroide ya conocidas en la técnica.

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de la invención con un corticosteroide, tal como budesonida o beclometasona, produce significativa y consistentemente más inhibición de la respuesta contráctil del anillo traqueal a los alérgenos que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropio con budesonida o beclometasona.

Los siguientes ejemplos comparativos describen las propiedades ventajosas de las combinaciones que comprenden el antagonista de M3 de la invención, es decir, bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano (compuesto 1).

Materiales y Métodos

Se usan cobayas machos Dunkin-Hartley (que pesan 380-420 g) de Harlan Ibérica (St. Feliú de Codines, España). Se alojan, con libre acceso a agua y alimentos, en recintos mantenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas hasta el comienzo del experimento.

Los animales se sensibilizan por medio de dos sesiones de aerosolización con una solución de 5 mg/ml de ovoalbúmina en los días 0 y 7 del estudio. El procedimiento de aerosolización consiste en dos nebulizaciones de 30 segundos (aparato de cepillo neumático Efbe) en un intervalo de 5 minutos a los animales mantenidos en una caja de plexiglás durante 10 minutos desde el comienzo del procedimiento.

Entre los días 14 y 20 desde el comienzo del experimento se sacrifican los animales y se retira el tejido traqueal. Se escinde un solo anillo traqueal y se pone en suspensión en un baño de órganos que contiene solución de Krebs. Una vez unido a un transductor isométrico de fuerza, se somete a una tensión de descanso basal de 1 g, se equilibra con una mezcla de CO_2 al 5% en O_2 y se mantiene a 37°C .

Las preparaciones se dejan equilibrar durante un periodo no inferior a 60 minutos y luego se añaden al baño el vehículo o el(los) compuesto(s) a ensayar. En primer lugar se añaden los corticosteroides (si están presentes) y, después de un periodo de incubación de 45 minutos, se añade subsiguientemente el antagonista de M3 dejando reposar el sistema durante otros 15 minutos. En este momento se añade la ovoalbúmina (a una concentración final en el baño de $10 \mu\text{g/ml}$) para desencadenar la respuesta contráctil que se mide inmediatamente.

Las respuestas contráctiles medidas con un transductor isométrico de fuerza se expresan en mg.

(Tabla pasa a página siguiente)

Resultados

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1.- EFECTOS COMPARATIVOS DE BUDESONIDA, BECLOMETASONA Y SUS COMBINACIONES CON EL COMPUESTO 1 y TIOTROPIO SOBRE LA INHIBICIÓN DE LA CONTRACCIÓN INDUCIDA POR EL ANTÍGENO EN ANILLOS TRAQUEALES AISLADOS DE COBAYAS SENSIBILIZADOS CON OVOALBUMINA			
COMPUESTO	NÚMERO DE ANIMALES ENSAYADOS	RESPUESTAS CONTRÁCTIL A LA OVOALBÚMINA (en mg) (media $\pm$ error típico de la media)	% DE INHIBICIÓN DE LA RESPUESTA CONTRÁCTIL
VEHÍCULO	23	886 $\pm$ 108	--
BUDESONIDA (10 μ M)	17	435 $\pm$ 68	51
BECLOMETASONA (10 μ M)	6	778 $\pm$ 83	12
COMPUESTO 1 (10 μ M)+ BUDESONIDA (10 μ M)	9	325 $\pm$ 81	63
COMPUESTO 1 (10 μ M) + BECLOMETASONA (10 μ M)	7	478 $\pm$ 61	46
TIOTROPIO (10 μ M) + BUDESONIDA (10 μ M)	8	523 $\pm$ 147	41
TIOTROPIO (10 μ M) + BECLOMETASONA (10 μ M)	6	612 $\pm$ 109	31
Los resultados recogidos en la Tabla 1 y la Figura 1 muestran los siguientes efectos:			

La budesonida sola produce un efecto consistente que inhibe la respuesta contráctil mientras que la beclometasona produce un efecto más pequeño. Los resultados con budesonida están de acuerdo con los descritos por Persson *et al.*, (*Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989;88:381-385) que llegaron a la conclusión de que la budesonida reducía la sensibilidad a las contracciones mediadas por IgE e inducidas por antígenos en los anillos tranqueales de cobayas.

Cuando el compuesto 1 está asociado con budesonida, pero manteniendo su tiempo de incubación respectivo, la inhibición es mayor que la obtenida con budesonida sola.

Por otro lado, cuando el tiotropio está asociado con budesonida, la inhibición es ligeramente menor que la desencadenada por el agente esteroideal solo.

Cuando el compuesto 1 está asociado con beclometasona, la inhibición obtenida es mayor que la desencadenada por beclometasona sola.

Cuando el tiotropio está asociado con beclometasona, la inhibición obtenida es también mayor que la desencadenada por el agente esteroideal solo pero el efecto no es tan grande como el obtenido con el compuesto 1.

En cualquier caso, los efectos inhibidores desencadenados por las asociaciones de corticosteroides y compuesto 1 son mayores que los desencadenados por las asociaciones de los mismos corticosteroides y tiotropio.

En conclusión, el presente experimento sugiere que las asociaciones del antagonistas de M3 de la presente invención con agentes esteroidales serían más activas en inhibir la respuesta contráctil al antígeno en los anillos traqueales de cobayas activamente sensibilizados que las asociaciones de tiotropio con los mismos agentes esteroidales.

- 5 Por consiguiente, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, que las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en toda clase de de pacientes.

Breve descripción de la figura

- 10 La Fig. 1 muestra el efecto inhibidor sobre la contracción inducida por el antígeno en anillos traqueales aislados de cobaya sensibilizados con ovoalbúmina, de corticosteroides solos o en combinación con los antagonistas de M3 de la presente invención.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende: (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[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 poli-valente.
2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista de los receptores M3 muscarínicos (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]-octano.
3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el corticosteroide se selecciona del grupo que comprende dexametasona, budesonida, beclometasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, fosfato sódico de dexametasona y sus ésteres, así como el éster (S)-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17 β -carbotioico.
4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el corticosteroide se selecciona del grupo que comprende budesonida, dipropionato de beclometasona y furoato de mometasona.
5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el corticosteroide es budesonida.
6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el corticosteroide es dipropionato de beclometasona.
7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el corticosteroide es furoato de mometasona.
8. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una sola composición farmacéutica.
9. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además: (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) β_2 -agonistas, (c) antagonistas de leucotrienos D4, (d) inhibidores de egfr-quinasa, (e) inhibidores de p38-quinasa y (f) agonistas de los receptores NK1.
10. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto activo (c) se selecciona del grupo que consiste en (a) inhibidores de PDE IV y (b) β_2 -agonistas.
11. Uso de (a) un corticosteroide como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 y (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos como se han definido en la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento, para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo M3 en un paciente.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
13. Un producto que comprende: (a) un corticosteroide como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 y (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos como se han definido en la reivindicación 1 ó 2, en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una paciente que padece o es susceptible a una enfermedad respiratoria como se ha definido en la reivindicación 11 ó 12.
14. Un producto de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un compuesto activo (c) como se han definido en la reivindicación 9 ó 10.
15. Un kit que comprende: (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos como se han definido en la reivindicación 1 ó 2, junto con instrucciones para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con: (a) un corticosteroide como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es susceptible a una enfermedad respiratoria como se ha definido en la reivindicación 11 ó 12.
16. Un kit de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además un compuesto activo (c), como se ha definido en la reivindicación 9 ó 10.
17. Un envase que comprende: (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos como se ha definido en la reivindicación 1 ó 2 y (a) un corticosteroide como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria como se ha definido en la reivindicación 11 ó 12.
18. Un envase de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además un compuesto activo (c), como se ha definido en la reivindicación 9 ó 10.

ES 2 318 498 T3

19. Uso de (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos como se ha definido en la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento, para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (a) un corticosteroide como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria como se ha definido en la reivindicación 11 ó 12.

20. Uso de (a) un corticosteroide como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 para la preparación de un medicamento, para su uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con (b) un antagonista de los receptores M3 muscarínicos como se ha definido en la reivindicación 1 ó 2 para el tratamiento de una enfermedad respiratoria como se ha definido en la reivindicación 11 ó 12.

EFFECTOS COMPARATIVOS SOBRE LA INHIBICIÓN DE LA CONTRACCIÓN DE ANILLOS TRAQUEALES AISLADOS DE COBAYAS

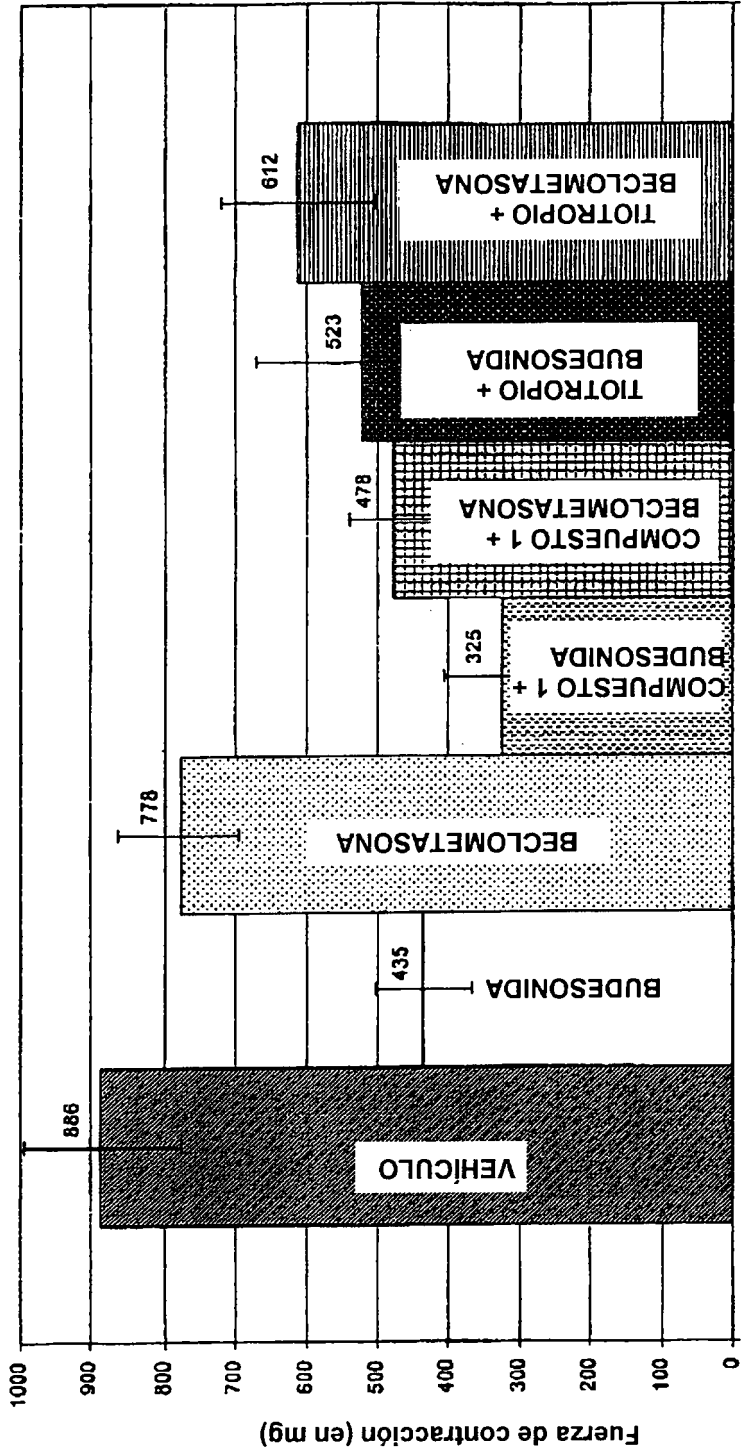


FIGURA 1