

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/047838 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4025**,
45/06, 31/19, 31/215, A61P 13/10

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012331

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2003 (05.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
02026546.8 27. November 2002 (27.11.2002) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNA-
TIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEHLBURGER,
Ludwig** [DE/DE]; Heckengasse 5, 55411 BINGEN (DE).
MICHEL, Martin [DE/NL]; Pieter de Hoochstraat 5c,
NL-1071 ED AMSTERDAM (NL). **WIENRICH, Mar-
ion** [DE/DE]; Kreuzstr. 57, 64331 WEITERSTADT (DE).
EBINGER, Ursula [DE/DE]; Valentin-Kraus-Str. 4,
97230 ESTENFELD (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING BETA-3-ADRENOCEPTOR AGONISTS AND ANTIMUS-
CARINIC AGENTS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUS BETA-3-ADRENOZEPTOR-AGONISTEN UND AN-
TIMUSKARINIKA

(57) Abstract: The invention relates to a novel combination for the treatment of functional bladder disorders, comprising an an-
timuscarinic agent and a beta-3-adrenoceptor agonist.

(57) Zusammenfassung: Diese Erfindung beschreibt eine neue Kombination für die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen,
welche ein Antimuskarinikum und einen beta-3-Adrenozeptor-Agonisten umfasst.



WO 2004/047838 A2

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUS BETA-3-ADRENOZEPTOR-AGONISTEN UND ANTIMUSKARINIKA

Diese Erfindung beschreibt eine neue Wirkstoffkombination zur Behandlung von
5 Harnblasenfunktionsstörungen. Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische
Wirkstoffkombination aus wenigstens einem beta-3-Adrenozeptor-Agonisten und
wenigstens einem Antimuskarinikum vorgestellt.

Stand der Technik

10 Die Inzidenz der Harninkontinenz nimmt durch die Verschiebung der Altersstruktur immer
mehr zu. Dennoch werden die Betroffenen zum großen Teil immer noch nicht oder nicht
adäquat behandelt. Neben den medizinischen Folgeerkrankungen, wie chronische
Harnwegsinfektionen, ist Harninkontinenz für die Betroffenen mit einem hohen
psychischen Leidensdruck verbunden. Schätzungsweise sind 100 Millionen älterer
15 Menschen von Harninkontinenz betroffen.

Der untere Harntrakt besteht aus der Harnblase, der Harnröhre (Urethra), den
entsprechenden Muskeln und der Ligamente des Halteapparates. Die Aufgabe der
Harnblase besteht in der Speicherung des Harns und dessen Entleerung. Für die Erfüllung
20 der Speicherfunktion ist nicht nur die Relaxation des Harnblasenmuskels
(Detrusormuskel), sondern auch Verschlussmechanismen durch den Blasenhalshals, die glatte
Muskulatur der Urethra sowie die quergestreifte Muskulatur der Urethra und des
Beckenbodens von Bedeutung. Bei der Harnblasenentleerung (Miktion) kontrahiert sich
der Detrusormuskel, während sich Urethra und Beckenboden entspannen bzw. der
25 Harnblasenschließmuskel sich öffnet. Diese Vorgänge bedürfen einer komplizierten
Steuerung durch das parasympathische, sympathische und somatische Nervensystem.

Harnblasenfunktionsstörungen stellen eine heterogene Gruppe von Störungen dar, die sich
bezügliche ihrer Ätiologie, der Diagnose und der Therapie unterscheiden.
30 In den Standardisierungsempfehlungen der International Continence Society (ICS) wird
Harninkontinenz definiert als unwillkürlicher Harnverlust, der objektiv nachweisbar ist und

ein soziales und hygienisches Problem darstellt. Im Allgemeinen tritt Harninkontinenz nur dann auf, wenn es während der Speicherphase unbeabsichtigt zu einem Anstieg des Druckes in der Blase kommt. Dies kann infolge von ungehemmten Kontraktionen des Detrusormuskels (Dranginkontinenz) oder Inkompetenz des urethralen

5 Verschlussmechanismus (Stressinkontinenz) geschehen.

Gemäß der Definition der ICS spricht man von einer überaktiven Blase (Overactive Bladder; OAB) bei nicht unterdrückbaren, imperativen Harndrang, verbunden mit oder ohne Dranginkontinenz, gewöhnlich mit erhöhter Miktionsfrequenz und nächtlichem

10 Wasserlassen. Pathophysiologisch können dieser Erkrankung unwillkürliche Kontraktionen während der Füllphase zugrunde liegen, deren Ursache neurogener bzw. nicht-neurogener (idiopathischer) Natur sein können.

Dranginkontinenz ist gekennzeichnet durch unwiderstehlichen Harndrang und

15 unwillkürlichem Urinverlust.

Stressinkontinenz ist durch den unfreiwilligen Urinverlust gekennzeichnet, der in der Regel bei Auftreten eines erhöhten intraabdominalen Drucks auftritt. Dies kann beispielsweise beim Heben, Husten, Niesen, Laufen und bei gleichzeitig fehlender

20 Detrusoraktivität auftreten. Zu dem Harnverlust kommt es infolge einer variablen Kombination einer Insuffizienz der Harnblasenschließmuskulatur und Beckenbodens sowie eines anatomischen Defektes des Halteapparates. In der Folge wird der Verschlussdruck der Urethra zu niedrig und Inkontinenz ist die Folge. Die reine Stressinkontinenz tritt häufig bei Frauen aus, insbesondere wenn sie geboren haben. Bei

25 Männern wird diese Form der Harninkontinenz meist nur nach Prostatektomien oder anderen chirurgischen Eingriffen des kleinen Becken beobachtet.

Bei der sog. Mischinkontinenz leiden Patienten sowohl an Symptomen der Stressinkontinenz wie auch der Dranginkontinenz. Auch hiervon sind wieder besonders

30 Frauen betroffen.

Für die Therapie der verschiedenen Formen von Harnblasenfunktionsstörungen, insbesondere der Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Mischinkontinenz oder der hyperaktiven Blase stehen verschiedene Behandlungsansätze zur Verfügung.

- 5 Zur Therapie der Dranginkontinenz empfiehlt die WHO die Behandlung mit Anticholinergika (Antimuskarinika). Allerdings ist deren Einsatz aufgrund einer nur moderaten Wirksamkeit und vor allem der erheblichen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, zentralnervösen Wirkungen (Schwindel, Müdigkeit, Verwirrtheit) limitiert.

10

- Für die Behandlung der Stressinkontinenz stehen besonders konservative und chirurgische Maßnahmen zur Verfügung. Eine allgemein anwendbare medikamentöse Therapie konnte sich bisher nicht etablieren. Alpha-Agonisten, wie Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin zeigen bei der Behandlung einer geringgradigen Stressinkontinenz
15 eine, jedoch äußerst moderate Wirkung. Nachteilig ist, dass diese keine Selektivität für die Urethralmuskulatur besitzen und mit häufigen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmie, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Tremor verbunden sind.

- Die Therapie der Mischinkontinenz wird kontrovers diskutiert und umfasst Kombinationen
20 von invasiven Verfahren zur Behandlung der Stressinkontinenzkomponente und medikamentöse Verfahren zur Behandlung der Dranginkontinenzkomponente.

- Seit Mitte der 1995er Jahre wird davon berichtet, dass auch selektive beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in der Therapie der Harninkontinenz erfolgsversprechend sind (EP 0 958 835).
25 Da der Stimulation von beta-3-Rezeptoren für die Relaxation des Detrusormuskels eine außerordentliche Bedeutung zukommt, sollte der Einsatz von selektiven beta-3-Adrenozeptoren bei Patienten mit Dranginkontinenz in einer Reduktion bzw. einer Verhinderung von unwillkürlichen Detrusorkontraktionen während der Harnspeicherphase resultieren. Versuche mit beta-3-Adrenozeptoragonisten versprechen eine hohe
30 Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit. Daneben sollte deren Wirkung auf die

Speicherphase der Harnblase beschränkt bleiben und eine ungestörte Blasenentleerung ohne Restharnbildung garantiert sein.

Auch zur Therapie der hyperaktiven Blase stehen nur beschränkte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Zu den wenigen etablierten Behandlungsformen gehören auch hier
5 Medikamente mit Antimuskarinika als aktivem Wirkstoff.

Aufgabe der Erfindung

Trotz der viel versprechenden Ansätze und Fortschritte zur Behandlung der verschiedenen
10 Formen der Harninkontinenz, die sich kausal komplex und heterogen darstellen, bleibt die Entwicklung effizienter und verträglicher Therapien eine Herausforderung.

Mit der vorliegenden Erfindung soll ein solcher Beitrag zur Therapie der Harninkontinenz geschaffen werden. Bevorzugt eignet sich der Erfindung zur Behandlung der
Stressinkontinenz, der Dranginkontinenz, der Mischinkontinenz oder der hyperaktiven Blase
15 (hyperaktive Blase ohne Dranginkontinenz oder mit Dranginkontinenz).

Dafür wird eine pharmazeutische Zusammensetzung vorgestellt, die sowohl die Vorteile der Antimuskarinika als auch diejenigen der beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in einer die Therapie der Grunderkrankung begünstigender Art und Weise miteinander verbinden soll.
20

Beschreibung der Erfindung

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine neue pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die (a) wenigstens ein Antimuskarinikum in einer pharmazeutisch wirksamen Menge und (b) wenigstens einen beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in einer
25 pharmazeutisch wirksamen Menge als aktive Bestandteile aufweist.

a) aktive Komponenten

Bei der Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform soll im Weiteren aus Gründen der Klarheit eine gewisse Terminologie verwendet werden. Eine derartige Terminologie soll
30 die angeführte Ausführungsform sowie alle technischen Äquivalente umfassen, die auf ähnliche Weise für einen ähnlichen Zweck zur Erzielung eines ähnlichen Ergebnisses

wirken. In dem Ausmaß, in dem irgendeine pharmazeutisch aktive Verbindung offenbart oder beansprucht wird, ist es ausdrücklich beabsichtigt, dass alle aktiven Metaboliten, die in vivo erzeugt werden, eingeschlossen sind, und es ist ausdrücklich beabsichtigt, dass alle Enantiomere, Diastereomere oder Tautomere eingeschlossen sind, wenn die Verbindung in einer enantiomeren, diastereomeren oder tautomeren Form vorliegen kann. Dabei ist selbstverständlich das pharmakologisch wirksamste und nebenwirkungsfreieste Isomer bevorzugt. Ebenfalls eingeschlossen sind pharmakologisch annehmbare Salze derselben. Beispiele für pharmazeutisch wirksame Salze für jede der Verbindungen, die Gegenstand dieser Beschreibung sind, schließen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Salze ein, die aus pharmazeutisch annehmbaren Säuren oder Basen, einschließlich organischer und anorganischer Säuren und Basen, hergestellt sind. Wenn die zur Verwendung bevorzugte Verbindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren Säuren hergestellt werden. Bei der Auswahl des bevorzugtesten Salzes, bzw. zur Klärung ob ein Salz oder die Neutralverbindung eingesetzt wird, werden u.a. Eigenschaften wie Bioverfügbarkeit, Herstellbarkeit, Verarbeitbarkeit und Lagerfähigkeit berücksichtigt. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Säuren umfassen Essig-, Benzolsulfon- (Besylat-), Benzoe-, p-Bromphenylsulfon-, Camphersulfon-, Kohlen-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Bromwasserstoff-, Chlorwasser-, Jodwasserstoff-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon- (Mesylat-), Mucin-, Salpeter-, Oxal-, Pamoat-, Pantothen-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Beispiele für derartige pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Acetat, Benzoat, Hydroxybutyrat, Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butin-1,4-dioat, Caproat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Fumarat, Glycollat, Heptanoat, Hexin-1,6-dioat, Hydroxybenzoat, Iodid, Lactat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methoxybenzoat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Oxalat, Phenylbutyrat, Phenylpropionat, Phosphat, Phthalat, Phenylacetat, Propansulfonat, Propiolat, Propionat, Pyrophosphat, Pyrosulfat, Sebacat, Suberat, Succinat, Sulfat, Sulfit, Sulfonat, Tartrat, Xylolsulfonat und dergleichen.

In dem Ausmaß, wie es zur Vervollständigung erforderlich ist, werden die Synthese der Verbindungen, für die Stand der Technik angeführt wird, und deren Dosierungen ausdrücklich durch Bezugnahme auf den an der entsprechenden Stelle zitierten Stand der Technik aufgenommen.

5

- Als Antimuskarinikum wird bevorzugt ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe: (S)-N-{3- [4- (2- (2, 3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl)-ethylamino]-methyl-piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-methanesulfonamid (s.a. auch WO WO9943657), [1,1'-Biphenyl]-2-ylcarbaminsäure 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl-ester monohydrochlorid (YM 46303), 2-
- 10 Methyl-alpha,alpha-diphenyl-1H-imidazol (KRP-197), AH-9700 (Cas-Nr.: 148966-78-3), Benzhydryl-carbaminsäure-N-(4-methylamino-benzyl)-piperidin-4-yl ester (YM58790), Bethanecholchlorid (Cas-Nr.: 93957-54-1), Darifenacin, Darifenacinchlorid, Dicyclominhydrochlorid (Cas-Nr.: 81093-37-0), Emeproniumchlorid (Cas-Nr.: 81093-37-0), Fesoterodin, FK-584 (Cas-Nr.: 125894-01-1), Hyoscyaminsulfat (Cas-Nr.: 79902-63-
- 15 9), Imipraminhydrochlorid (Cas-Nr.: 134523-00-5), Oxybutyninchlorid (Cas-Nr.: 145599-86-6), S-Oxybutyninchlorid (Cas-Nr.: 132017-01-7), Ipratropium, J-104135 (Cas-Nr.: 157058-13-4), N-[2-(2, 3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl- (1-methanesulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-amin (s.a. auch WO WO9943657), N-Ethyl-N- [2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]- [1-(dimethylaminocarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-
- 20 amin (s.a. auch WO WO9943657), Oxybutynin, Propanthelinbromid (Cas-Nr.: 147098-20-2), Propiverin, Propiverinchlorid, Revatropatchlorid (Cas-Nr.: 132100-55-1), Solifenacin, Temiverin, Temiverinchlorid, Terodilinchlorid (Cas-Nr.: 147098-18-8), Tolteridintartrat (Cas-Nr.: 147098-20-2), Tolterodin, Trospium (bevorzugt als Trospiumchlorid), Trospiumchlorid (Cas-Nr.: 129829-03-4), Vamicamidchlorid (Cas-Nr.: 141750-63-2),
- 25 YM-905 (Cas-Nr.: 64405-40-9) und Gemische aus zwei oder mehr, bevorzugt zwei, jeder, der einzelnen Kombinationsmöglichkeiten.

Bevorzugte Antimuskarinka sind Tolterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Darifenacin, Trospium, Fesoterodin, besonders bevorzugt sind Oxybutynin und Tolterodin

30 und jeweils die pharmazeutisch akzeptablen Salze, besonders die jeweiligen Monohydrochloride.

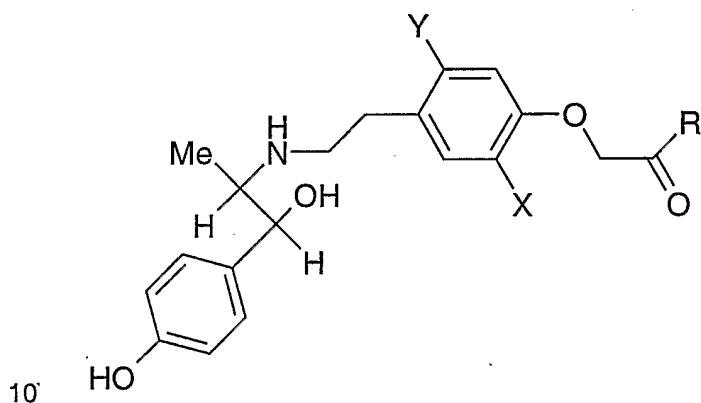
Nähere Angaben zu den Verbindungen finden sich im Stand der Technik.

Jeder dieser als Antimuskarinika gelisteten Verbindungen können in der Indikation

- 5 Harninkontinenz inklusive der eingangs gelisteten Subindikationen Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Mischinkontinenz oder hyperaktive Blase verwendet werden.

Die zweite Komponente umfasst einen oder mehrere beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten.

Dieser wird bevorzugt aus der folgenden Gruppe ausgewählt:



mit

1) X = Br, Y = H, R = OH

2-[2-Brom-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

15

2) X = Cl, Y = H, R = OH

2-[2-Chlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenoxy]essigsäure,

20

3) X = Y = Cl, R = OH

2-[2,5-Dichlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

4) X = Y = H, R = OH

8

2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure,

5) X = OH; Y = H; R = OH

5 2-[2-Hydroxy-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

6) X = Cl; Y = H, R = OEt

10 Ethyl-2-[2-chlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetat,

7) X = Cl; Y = Cl, R = OEt

15 Ethyl-2-[2,5-dichlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetat,

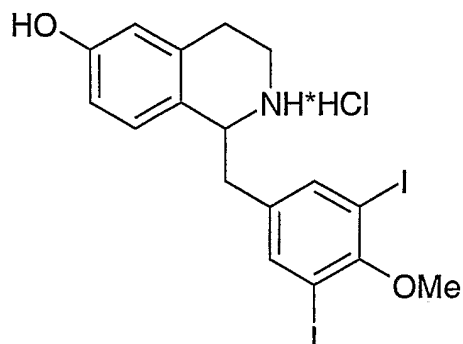
8) X = Me; Y = Me, R = OEt (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat,

9) X = Me; Y = Me, R = OH

20 (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure,

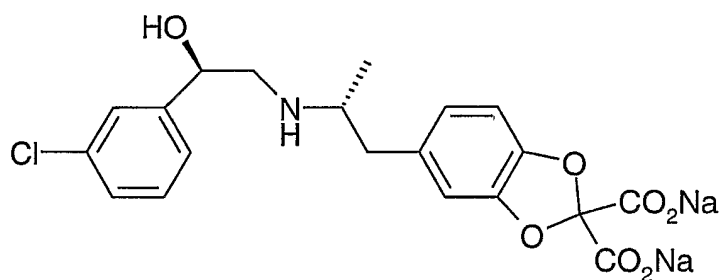
Details zu den vorstehend genannten Verbindungen 1 bis 9 finden sich in der WO 00/02846.

10)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

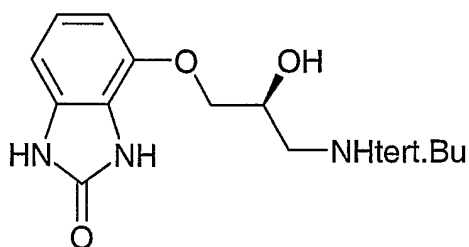
5 11)



Dinatrium-([R,R]-5-2-[[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]propyl)-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxylat

Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in J. Med. Chem. 44 (2001) 1456 oder im
10 Journal of Urology 165 (2001) 240.

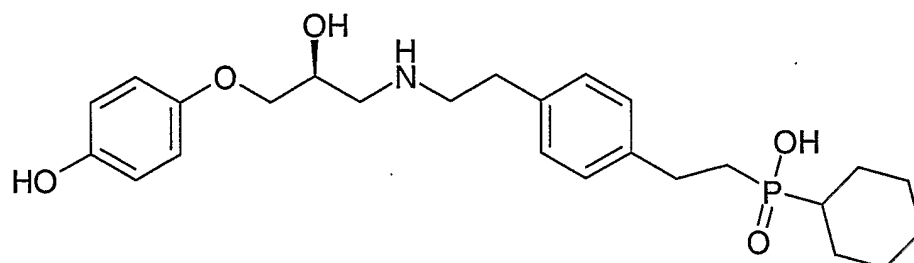
12)



Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als CGP 12177A bekannt ist, finden sich im
15 Journal of Urology 165 (2001) 240 oder im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

10

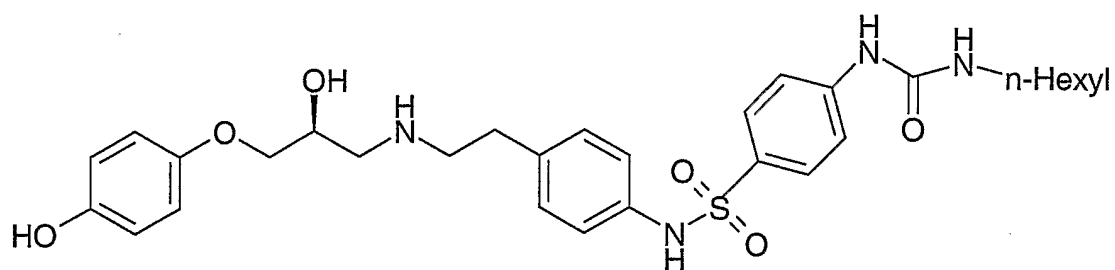
13)



Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als SB 226552 bekannt ist, finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

5

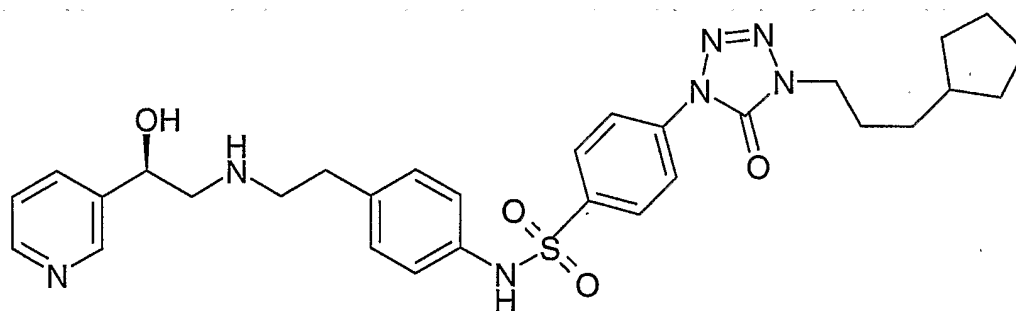
14)



Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als L755507 bekannt ist, finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

10

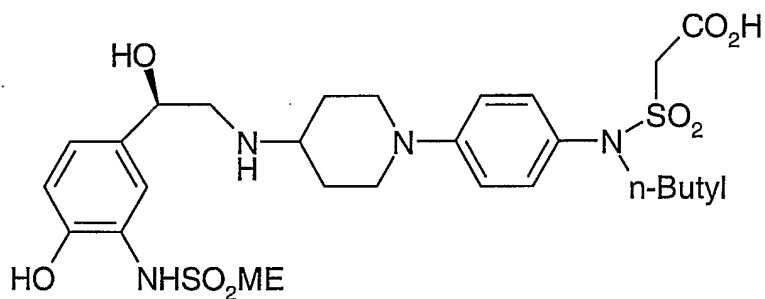
15)



Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als L 770664 bekannt ist, finden sich im J. J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

11

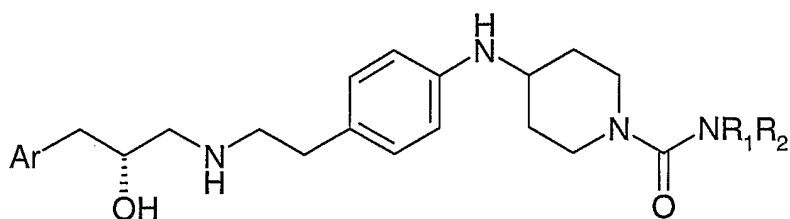
16)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456 oder in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (2001) 2045.

5

17)



mit

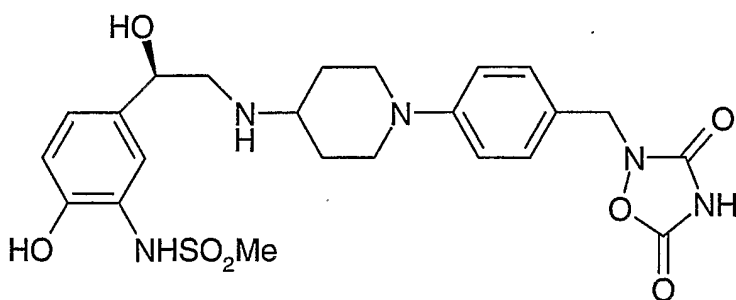
1) Ar = 4-OHPh-O-, R1 = Octyl, R2 = H

10 2) Ar = 4-OH,3-Methylsulfonylamidophenyl-O-, R1 = 2,5-diFbenzyl, R2 = H

3) Ar = 4-OH,3-Methylsulfonylamidophenyl, R1 = 2,5-diFbenzyl, R2 = H

Nähere Angaben zu diesen Substanzen finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2000) 3123.

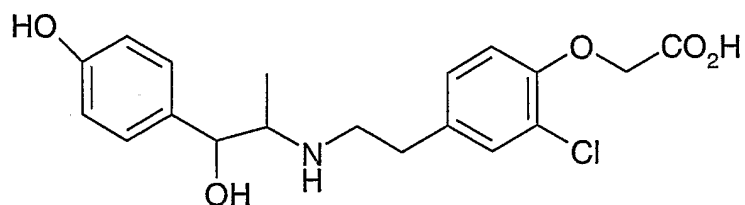
15 18)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 981.

12

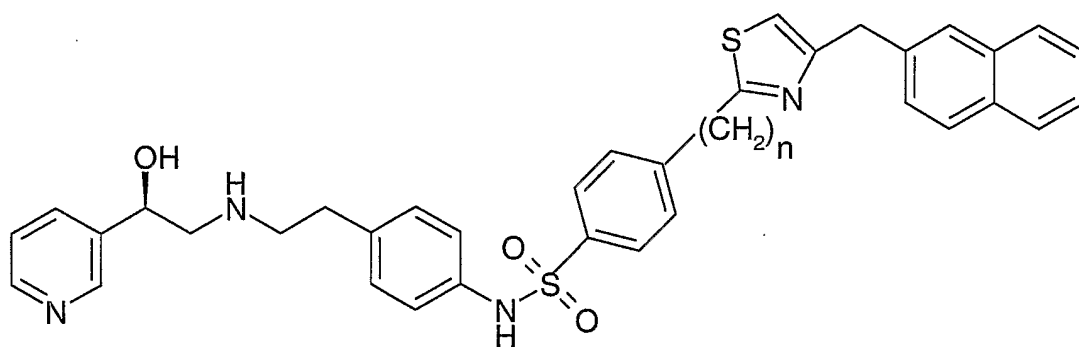
19)



2-[2-chlor-4-(2-[[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl]phenoxy]essigsäure

- 5 Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Med. Chem. 46 (2003) 105.

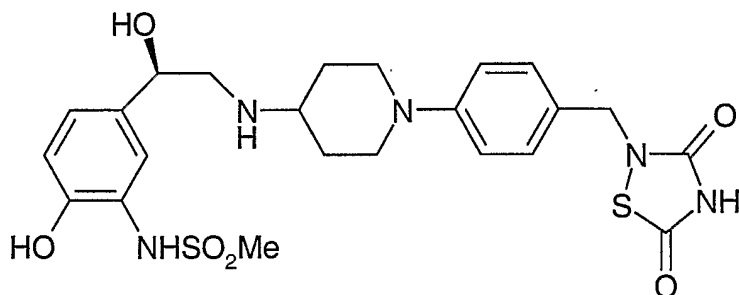
20)



n = 0 oder 1

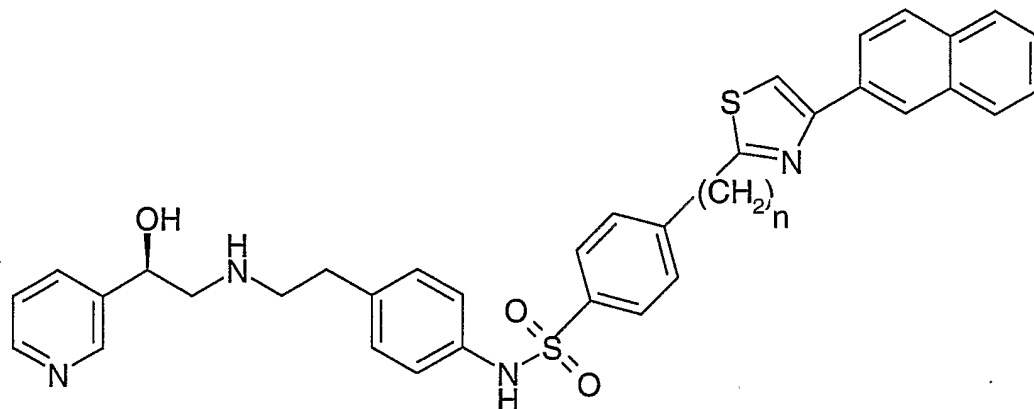
- 10 Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971.

21)



- 15 Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 757.

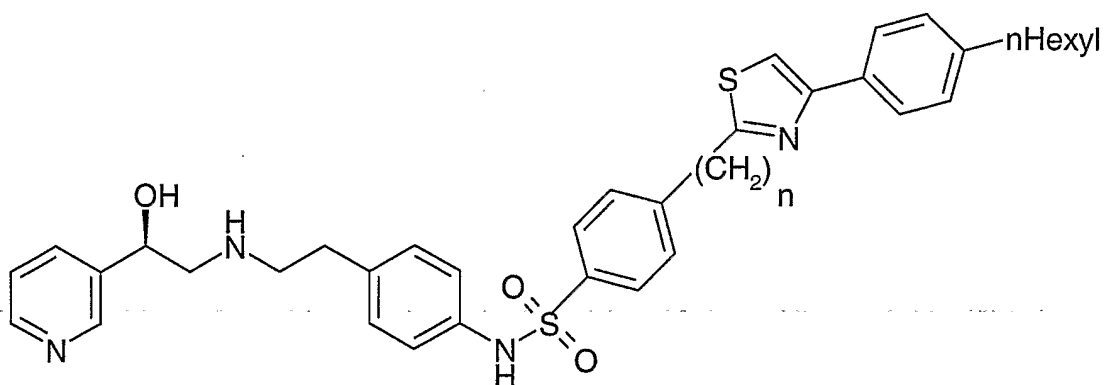
22)

 $n = 0$ oder 1

Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000)

5 1971.

23)

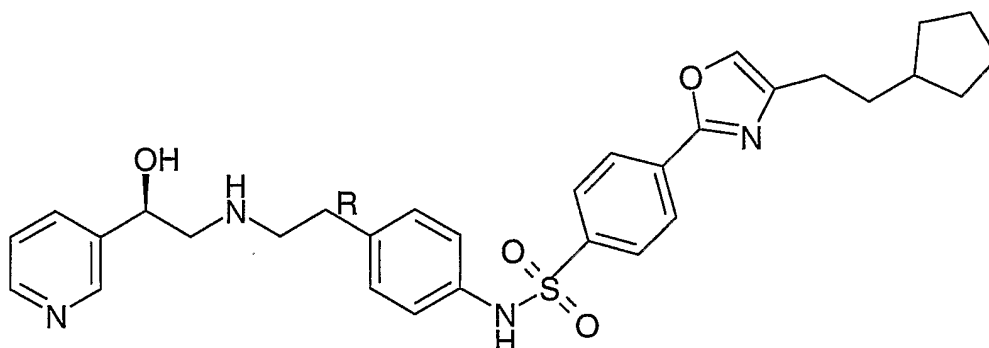


Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000)

10 1971.

14

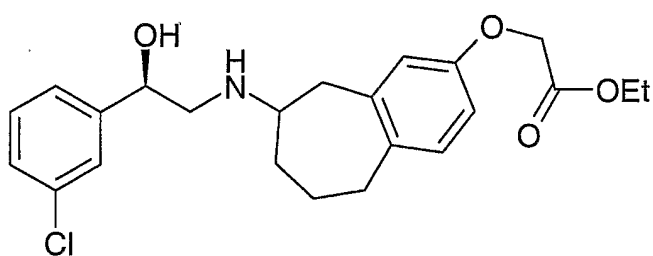
24)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000)1531.

5

25)

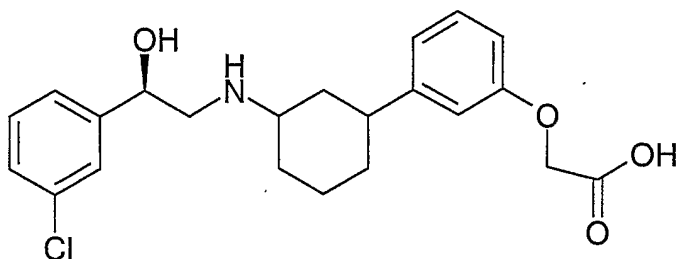


FK175

[R-(R*,S*)]- [[8-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohept-2-yl]oxy]-essigsäureethyl ester, hydrochloride,

10

26)



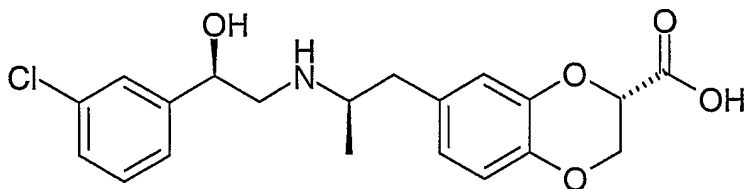
GS-332

[1S-[1 α ,3 β (S*)]]- 3-[3-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]cyclohexyl]phenoxy]-essigsäure, mononatriumsalz,

15

15

27)



5

Nähere Angaben zu dieser auch als N-5984 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

28) 2- (3- { [2- (3-Chlorophenyl)-2R-hydroxyl-ethylamino] ethylamino} phenyl) furan-3-carboxylsäure. Angaben zu dieser Verbindung finden sich in der Literatur.

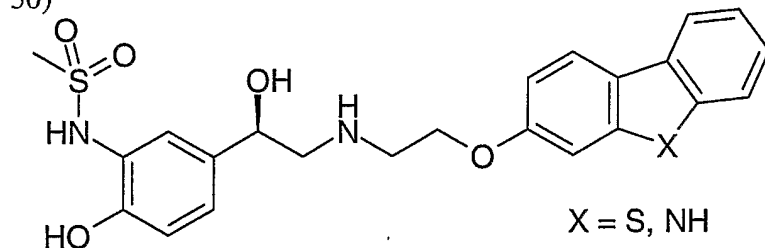
10

29) 2- (3- { [2- (3-Chlorophenyl)-2R-hydroxyl-ethylamino] ethylamino} phenyl) thiophene-3-carboxylsäure. Angaben zu dieser Verbindung finden sich in der Literatur.

15

30)

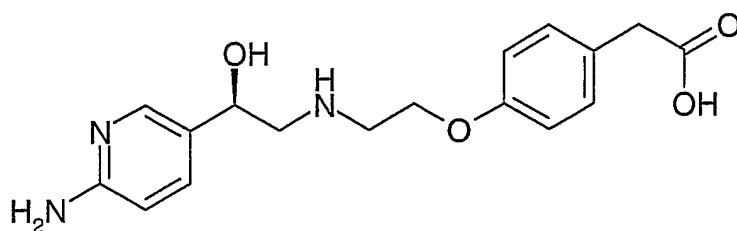
20



25 Nähere Angaben zu dieser auch als SB-418790 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

31)

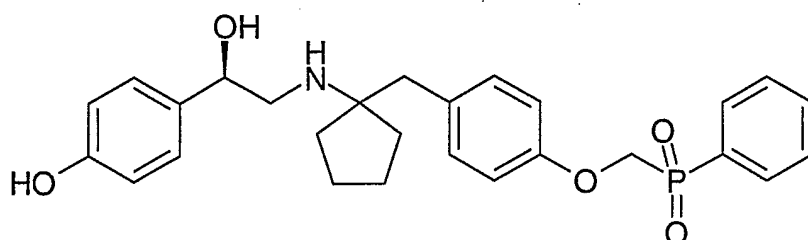
30



Nähere Angaben zu dieser auch als CP-331684 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

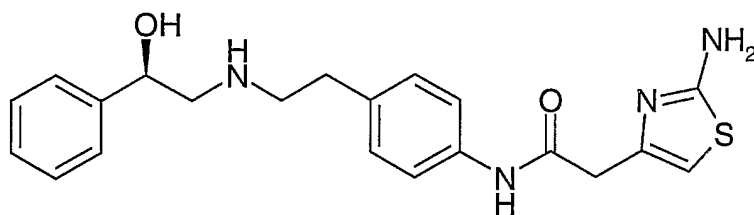
32)

5



10 Nähere Angaben zu dieser auch als SB-251023 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

33)



15

Nähere Angaben zu dieser Verbindung, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[2-(hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilid, finden sich in der Literatur WO 03/037881.

20 Bevorzugt sind beta-3-Adrenozeptor-Agonisten des Catecholamin-Typs. Am bevorzugtesten sind:

(-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat,

25 (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid,

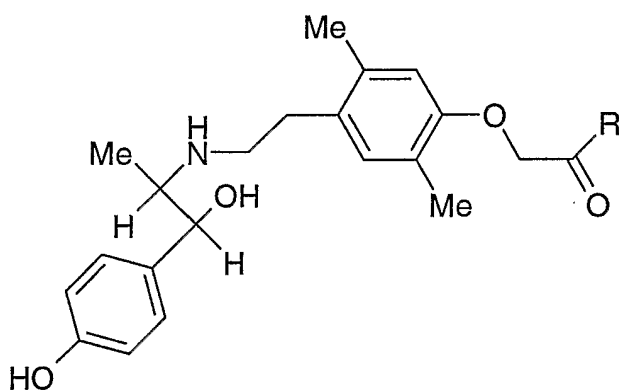
(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure

oder anderen pharmakologisch annehmbaren Salzen derselben.

Besonders interessante Vertreter an beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sind (-)-Ethyl-2-[4-(2-
 {[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-
 dimethylphenoxy]acetat oder (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-
 methylethyl]-amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure, die Enantiomere,
 5 Diastereoisomere derselben und pharmakologisch aktive Salze derselben.

Diese Verbindungen sind in der WO 00/02846 oder der WO 2003024916 offenbart.

Diese zwei zuletzt namentlich genannten Verbindungen werden durch die folgende Formel
 10 II dargestellt, die im Fall von Widersprüchlichkeiten gegenüber dem vorstehenden Namen
 vorherrschen soll:



bei R = OEthyl: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-
 15 methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, vorzugsweise das Monohydrat,
 bei R = OH: (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-
 amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.

Besonders bevorzugte Kombinationen umfassen eine Kombination von (a) Oxybutinin,
 20 Propiverin, Tropicum oder Tolterodin, ggf. in den enantiomeren oder racemischen Formen
 oder pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten
 derselben und (b) mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-
 {[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethyl-
 phenoxy]acetat, (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-
 25 ethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid, (-)-2-[4-(2-

{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenyloxy]essigsäure oder jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten derselben.

- 5 Mit dieser Aufzählung wird auf jede der möglichen Kombinationsmöglichkeiten Bezug genommen.

Gleichfalls bevorzugte Kombinationen umfassen eine Kombination von (a) Solifenacin, Darifenacin, Fesoterodin, KRP-197 (2-methyl- α,α -diphenyl-1H-imidazol)
10 und/oder YM 46303 ([1,1'-biphenyl]-2-ylcarbaminsäure 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl-ester monohydrochlorid), ggf. in den enantiomeren oder racemischen Formen oder pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten derselben und (b) mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenyloxy]acetat,
15 (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenyloxy]acetat-monohydrochlorid, (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenyloxy]essigsäure oder jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten derselben.

20

Mit dieser Aufzählung wird auf jede der möglichen Kombinationsmöglichkeiten Bezug genommen.

Die Kombination mit (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenyloxy]acetat-monohydrochlorid einerseits oder
25 mit (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenyloxy]essigsäure ist jeweils bevorzugt.

b) Dosierung

- 30 Um die optimale Dosis der beiden Wirkstoffe für die Harninkontinenz zu bestimmen, müssen verschiedene Rahmenbedingungen berücksichtigt werden, wie beispielsweise Alter

und Körpergewicht des Patienten, Natur und Stadium der Erkrankung, sowie die Potenz der Verbindung. Dies wird als im Vermögen des Fachmanns liegend angesehen, und man kann die bestehende Literatur über die Komponenten zu Rate ziehen, um die optimale Dosierung zu bestimmen. Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf die Dosierung nach Beendigung der Einstellungsphase.

Die im Folgenden angegebenen Dosierungen schließen ausdrücklich alle numerischen Werte, ganze oder gebrochene, innerhalb des angeführten Bereichs ein. Die Angaben beziehen sich auf erwachsene Menschen. Pädiatrische Dosierungen können geringer sein.

Mehr als einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichungen (z.B. 3, 4, 5 oder 6 Verabreichungen pro Tag) werden ebenfalls ausdrücklich hierin in Betracht gezogen.

Die für den Menschen bevorzugte Dosis des Antimuskarinikums liegt zwischen 0,001 mg und 5 g pro Tag, bevorzugt beträgt sie zwischen 0,001 mg und 100 mg und ganz besonders bevorzugt liegt sie zwischen 0,1mg und 70 mg.

In einigen Fällen kann auch eine geringere Menge genügen, während in anderen Fällen eine größere Gesamtmenge notwendig sein kann.

Die tägliche Gesamtdosis kann in Abhängigkeit des Therapieregiments an einem Stück oder innerhalb von mehreren Portionen eingenommen werden. Das Therapieregiment kann auch Abstände zwischen den Einnahmen vorschreiben, die länger als ein Tag sind.

Die Auswahl der Dosierung dieser ersten Komponente (a) ist diejenige, die für eine Erleichterung des Patienten sorgen kann.

Wünschenswerterweise gestattet die Dosierungsform, dass die volle tägliche Dosis in halben oder ganzen, einmaligen oder mehrmaligen Dosen verabreicht wird. Mehr als einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichungen (z.B. 3, 4, 5 oder 6 Verabreichungen pro Tag) werden ebenfalls ausdrücklich hierin in Betracht gezogen.

Die durchschnittliche tägliche Erwachsenenendosis der anderen möglichen Vertreter der Komponente (a) ist wie folgt.

Die durchschnittliche tägliche Dosierung der Komponente (mg/Tag/Patient) beträgt:

- 5 Tolterodin (1 mg bis 8 mg, bevorzugt bis weniger als 4 mg), Oxybutynin (3mg – 60 mg, bevorzugt bis weniger als 15 mg), Trospiumchlorid (10 mg – 90 mg, bevorzugt bis weniger als 40 mg), Propiverin (3 mg – 90 mg, bevorzugt bis weniger als 30 mg), Solifenacin (1mg bis 20 mg, bevorzugt bis weniger als 5 mg).
- 10 Die Dosierungen und das Verabreichungsschema (d.h. eine, zwei, drei oder mehr Verabreichungen pro Tag) der zweiten Komponente hängt von den Faktoren ab, auf die in Verbindung mit der Dosierungswahl der ersten Komponente bereits Bezug genommen wurde.
- 15 Die durchschnittliche tägliche Erwachsenenendosis der zweiten Komponente (beta-3-Agonist) beträgt etwa 10 mg bis etwa 750 mg pro Tag, bevorzugt 5 bis 120 mg, stärker bevorzugt 10 bis 100 mg, verabreicht in einer oder mehreren Dosen.

c) Applikationsformen

- 20 Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können zweckmäßigerweise in einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, welche die aktiven Komponenten in Kombination mit einem geeigneten Träger enthält. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen können durch Verfahren hergestellt werden und Träger enthalten, die in der Technik wohlbekannt sind. Dem Fachmann stehen
25 diesbezüglich allgemein anerkannte Fachwerke zur Verfügung.

- Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können parenteral (z.B. durch intravenöse, intraperitoneale, subkutane oder intramuskuläre Injektion), topisch, oral, intranasal, intravaginal, transdermal, rektal, pulmonal inhalativ oder nasal inhalativ
30 verabreicht werden, wobei die orale Verabreichung besonders bevorzugt ist. Unter den oralen Verabreichungsformen sind magensaftresistente Formulierungen bevorzugt. Daher

sind magensaftresistente Kapseln oder magensaftresistente Tabletten bevorzugt, was in beiden Fällen z.B. mit einem magensaftresistenten Überzug realisiert werden kann. Der Fachmann findet für magensaftresistente Formulierungen im Stand der Technik Anleitungen.

5

Im Folgenden werden verschiedene Formulierungsoptionen gegeben. Der Fachmann kann hieraus eine geeignete Formulierung heraussuchen.

10 Für die orale therapeutische Verabreichung kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung mit einem oder mehreren Trägern vereinigt werden und in Form von einnehmbaren Tabletten, bukkalen Tabletten, Sublingualtabletten, zuckerüberzogenen Tablette, Pulvern, Pudern, Pastillen, Dragées, Granulaten, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Lösungen, Sirupen, Oblaten, Kaugummis, Nahrungsmitteln und dergleichen verwendet werden.

15 Ein Pulver kann beispielsweise hergestellt werden, in dem die Partikel der aktiven Substanz durch Mahlen auf eine geeignete Größe gebracht werden.

Verdünnte Pulver können dadurch hergestellt werden, dass die pulverförmige Substanz mit einem untoxischen Trägermaterial, wie beispielsweise Laktose fein vermahlen und als Pulver ausgebracht wird. Andere diesbezüglich geeignete Trägermaterialien sind andere
20 Kohlenhydrate, wie Stärke oder Mannitol. Gegebenenfalls können diese Pulver Geschmacksstoffe, Konservierungsstoffe, Dispergierungsagentien, Farbmittel und andere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten.

Kapseln können ausgehend von einem Pulver der oben genannten Art oder anderen
25 Pulvern hergestellt werden, die in eine Kapsel, bevorzugt eine Gelatinekapsel, eingebracht werden und die Kapsel danach geschlossen wird.

Es ist auch möglich, dass aus dem Stand der Technik bekannte Schmierstoffe in die Kapsel eingebracht werden oder für den Verschluss der beiden Kapselteile verwendet werden. Die
30 Wirksamkeit einer Kapsel bei oraler Einnahme kann dadurch verstärkt werden, dass disintegrierende oder solubilisierende Stoffe hinzugegeben werden, wie beispielsweise

Carboxymethylzellulose, Carboxymethylzellulosecalcium, niedrig substituierte Hydroxypropylzellulose, Calciumcarbonat, Natriumcarbonat und andere Stoffe. Der Wirkstoff kann in der Kapsel nicht nur als Feststoff, sondern auch suspendiert vorliegen, beispielsweise in Pflanzenöl, Polyethylenglykol, Glycerol mit Hilfe von
5 oberflächenaktiven Substanzen usw.

Tabletten können hergestellt werden, indem die pulverförmige Mischung gepresst wird und anschließend z.B. zu Granulaten weiterverarbeitet wird. Die Tabletten können verschiedene Hilfsstoffe beinhalten, wie z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose
10 (z.B. für Vaginaltabletten), Natriumchlorid, Harnstoff für Lösungs- u. Injektionstabletten, Amylose, verschiedenen Zellulosearten wie oben beschrieben und andere. Als Feuchthaltemitte können beispielsweise Glycerin oder Stärke verwendet werden.

Als Sprengmittel können beispielsweise Stärke, Alginsäure, Calciumalginat, Pektinsäure, pulverisierter Agar-Agar, Formaldehydgelatine, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat,
15 Magnesiumperoxid, Amylose verwendet werden.

Als Gegensprengmittel oder Lösungsverzögerer kommen beispielsweise Rohrzucker, Stearin, festes Paraffin, (bevorzugt mit einem Schmelzbereich von 50-52°C); Kakaofett,
20 hydrierte Fette in Betracht.

Weitere Zerfallsmittel können sein: Maisstärke, Kartoffelstärke, Algininsäure und dergleichen.

25 Als Resorptionsbeschleuniger eignen sich unter anderem quaternäre Ammoniumverbindungen, Natriumlaurylsulfat, Saponine.

Als Bindemittelverteiler kann z.B. Ether verwendet werden und als Hydrophilisierungsmittel beziehungsweise als Zerfallsbeschleuniger Cetylalkohol,
30 Glycerinmonostearat, Stärke, Maisstärke, Milchzucker, Netzmittel (z.B. Aerosol OT, Pluronic, Tweens), Tragantgummi, Gummi arabicum, Gelatine und andere.

Als Süßungsmittel können Saccharose, Fructose, Lactose oder Aspartam eingesetzt werden oder als Geschmacksmittel Pfefferminz, Wintergrünöl, Kirschgeschmack u.v.m.

- Im Übrigen kommen als weitere Hilfsstoffe ganz allgemein in Betracht: Aerosil, Aerosol
- 5 OT Ethylcellulose, Amberliteharz, XE-88, Amijel, Amisterol, Amylose, Avicel microcrystalline-cellulose, Bentonit, Calciumsulfat, Carbowax 4000 u. 6000, Carrageenan, Castorwax, Cellulose, Cellulose microcristalline, Crospovidone, Dextrane, Dextrin, Dicalciumphosphat, Grundmasse für pharmazeutische Tabletten, Kaolin, Laktose (USP), Lactosil, Magnesiumstearat, Mannit, Mannitol granular N. F. Methylcellulose, Miglyol
- 10 812 Neutralöl, Milchpulver, Milchzucker, nal-tab, Napol-Amylose, Pöfizer crystalline sorbitol, Plasdone, Polyethylenglykole, Polyvinylacetatphthalat, Polyvinylpyrrolidon, Précirol, Rinderklauenöl (hydriert), Schmelztablettengrundmasse, Silicone, Stabiline, Starx 1500, Syloid, Tablettengrundmasse Waldhof, Tablettol, Talcum cetylalum u. stearatum, Tego-Metallseifen, Traubenzucker u. Tylose. Besonders geeignet ist das
- 15 Tablettierhilfsmittel K (M25), das im übrigen den Anforderungen der nachfolgenden Pharmakopoen entspricht: DAB, Ph, Eur, BP u. NF.

Weitere einsetzbare Hilfsstoffe finden sich in den Beispielen, aber auch andere Hilfsstoffe aus dem Stand der Technik können verwendet werden.

20

Tabletten können beispielsweise durch Direktverpressung hergestellt werden.

Auch andere oral applizierbare Formulierungen wie Lösungen, Sirup, Elixier usw. können hergestellt werden. Gegebenenfalls kann die Verbindung mikroverkapselt werden.

25

Eine parenterale Verabreichung kann dadurch erreicht werden, dass die Verbindung in einer Flüssigkeit gelöst wird und subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert wird. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser oder ölige Medien.

- 30 Zur Herstellung von Suppositorien kann die Verbindung mit niedrigschmelzenden und wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Materialien wie Polyethylenglykol, Kakaobutter,

höheren Estern (beispielsweise Moerysthyll, Palmitat) oder Gemischen daraus formuliert werden.

Die obige Auflistung ist lediglich beispielhaft, und ein Fachmann könnte andere Hilfsstoffe
5 in Betracht ziehen.

Verschiedene andere Materialien können als Überzüge vorhanden sein oder um auf andere Weise die physikalische Form der festen Einheitsdosierungsform zu modifizieren. Zum Beispiel können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Gelatine, Wachs, Schellack oder
10 Zucker und dergleichen beschichtet sein. Wie bereits erwähnt sind für die oralen Darreichungsformen magensaftresistente Formulierungen bevorzugt. Daher sind magensaftresistente Überzüge für Tabletten oder Kapseln bevorzugt. Im Fall eines Sirup oder Elixiers kann Saccharose oder Fructose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparaben als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und ein Geschmacksmittel, wie
15 Kirsch- oder Orangengeschmack, enthalten sein.

Die genannten Hilfsstoffe sind dabei nicht auf die Verwendung der Applikationsform beschränkt, in deren Zusammenhang sie genannt worden sind, sondern können auch auf die anderen Applikationsformen übertragen werden.

20

Natürlich sollte jegliches Material, das bei der Herstellung von jeglicher Einheitsdosierungsform verwendet wird, pharmazeutisch annehmbar und in den verwendeten Mengen im wesentlichen nicht-toxisch sein. Zusätzlich können die aktiven Komponenten Präparaten mit verzögerter Freisetzung und Vorrichtungen einverleibt
25 werden, welche, ohne darauf beschränkt zu sein, diejenigen einschließen, die auf osmotischen Drücken beruhen, um ein gewünschtes Freisetzungsprofil zu erzielen. Einmal-täglich-Formulierungen für jede der aktiven Komponenten sind speziell eingeschlossen.

30 Derartige Zusammensetzungen und Präparate sollten mindestens 0,1 % aktive Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Präparate kann natürlich variiert

werden und kann zweckmäßig zwischen etwa 0,1 bis etwa 100 % des Gewichts einer gegebenen Einheitsdosierungsform ausmachen. Die Menge an aktiver Verbindung in derartigen therapeutisch nützlichen Zusammensetzungen ist derart, dass eine wirksame Dosierungsmenge erhalten wird.

5

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, welche die zwei aktiven Komponenten enthält, kann in derselben physikalischen Form oder gleichzeitig im Einklang mit den oben beschriebenen Dosierungen und in den oben beschriebenen Zufuhrvehikeln verabreicht werden. Die Dosierungen für jede aktive Komponente können getrennt abgemessen
10 werden und können als einzige kombinierte Dosis verabreicht werden oder getrennt verabreicht werden. Sie können zur gleichen oder zu verschiedenen Zeiten verabreicht werden, solange beide aktiven Bestandteile zu einer Zeit über einen 24-stündigen Zeitraum in dem Patienten zur Wirkung kommen. Bevorzugt ist, wenn die beiden Komponenten so zur Wirkung kommen, dass eine Wirkung erzielt wird, die gegenüber der jeweiligen
15 Einzelwirkung verbessert ist. Gleichzeitige oder zusammenfallende Verabreichung bedeutet, dass der Patient einen Arzneistoff innerhalb von etwa 5 Minuten nach Einnahme des anderen Arzneistoffes einnimmt. Aus Gründen der einfachen Handhabung sind Formulierungen bevorzugt, bei denen die beiden Arzneistoffe dem Patienten nahe beieinander und typisch gleichzeitig verabreicht werden.

20

d) Indikationen

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzung kann bevorzugt zur Behandlung oder Prophylaxe u.a. jedes der im folgenden genannten Krankheitsbilder, als einzelnes Krankheitsbild wie auch in Kombination mit einem anderen der genannten
25 Krankheitsbilder, eingesetzt werden, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Harninkontinenz, insbesondere Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Mischinkontinenz oder hyperaktive Blase neurogenen oder nicht-neurogenen Ursprungs und deren weiteren Subindikationen.

30 Erfindungsgemäß werden dabei sowohl solche Krankheitsbilder umfasst, deren Ursache in einer Organdysfunktion oder -krankheit liegt als auch solche, die auf Krankheiten oder

Störungen des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind. Demgemäß wird jede Behandlung von Blasenfunktionsstörung, insbesondere Harninkontinenz jeglicher Art durch die vorliegende Erfindung in Betracht gezogen.

- 5 Damit umfasst eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verhütung einer jeden, der im vorstehenden Paragraphen genannten Indikationen zu Blasenfehlfunktionen.
- 10 Die Behandlung der obigen Krankheiten oder Störungen wird durch Zufuhr einer therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Zusammensetzung an einen Säuger bewerkstelligt. In den meisten Fällen ist dies ein Mensch, aber die Behandlung von Nahrungstieren (z.B. Vieh) und Haustieren (z.B. Hunden, Katzen und Pferden) wird ausdrücklich hierin abgedeckt. Für die verterinärmedizinische Verwendungen können die
- 15 zu verwendenden Dosierungen andere sein, als die hierin angegebenen Dosierungen.

Es wird erwartet, dass die neue Zusammensetzung mit einem minimalen Grad an schädlichen Nebenwirkungen bei denjenigen für eine rasche Erleichterung sorgen, die an den obigen Krankheiten und Störungen leiden.

20

e) Beispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele anschaulicher beschrieben.

- 25 Nachdem die Erfindung in Einzelheiten und mit Bezug auf die bevorzugten Ausführungsformen derselben beschrieben worden ist, ist es offensichtlich, dass Modifikationen und Abwandlungen möglich sind, ohne vom Bereich der beigefügten Ansprüche abzuweichen.

- 30 **Beispiel 1** Zusammensetzung (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und

Tolterodin: Filmtablette 40 mg / 1.37 mg

Kern

Bestandteile	mg/Tablette
(-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	43.640
Tolterodin(R,R)-tartrat	2.000
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	145.210
Avicel (PH 101)	70.000
Maisstärke	16.650
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
Natriumcarboxymethylstärke	12.000
Magnesiumstearat	3.000
Hochdisperses Siliciumdioxid	1.500

5 Filmüberzug

Bestandteile	mg/Tablette
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3.500
Polyethylenglykol 400	0.500
Titandioxid	1.000
Talkum	1.000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)

Gesamtgewicht der Filmtablette	300.000
---------------------------------------	----------------

Beispiel 2 Zusammensetzung aus (-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy] / Oxybutynin-HCl:
Tablette 40 mg / 5 mg

Bestandteile	mg/Tablette
(-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	43.640
Oxybutynin-Hydrochlorid	5.000
Lactose-monohydrat	138.860
Avicel (PH 101)	50.000
Hydroxypropylmethylcellulose	5.000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
Crospovidone	5.000
Magnesiumstearat	2.500

5

Gesamtgewicht der Tablette	250.000
-----------------------------------	----------------

10

Beispiel 3 Zusammensetzung aus (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat /

Trospiumchlorid: Filmtablette 40 mg / 20 mg

Bestandteile	mg/Tablette
(-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	43.640
Trospiumchlorid	20.000
Lactose-monohydrat	150.460
Mikrokristalline Cellulose	80.000
Maisstärke	10.200
Povidon	6.800
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
Natrium-Stärkeglykolat	13.600
Stearinsäure	5.100
Hochdisperses Siliciumdioxid	3.400

5 **Filmüberzug**

Bestandteile	mg/Tablette
Hydroxypropylmethylcellulose	5.500
Titandioxid	1.300
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
Gesamtgewicht der Filmtablette	340.000

Beispiel 4 Zusammensetzung von (-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat / Propiverin-HCl: Dragee 40 mg / 15 mg

5 Kern

Bestandteile	mg/Dragee
(-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	43.640
Propiverin-HCl	15.000
Lactose-monohydrat	128.860
Cellulosepulver	50.000
Maisstärke	7.500
Magnesiumstearat	2.500
Hochdisperses Siliciumdioxid	2.500

Überzug

Bestandteile	mg/Dragee
Polyvinylpyrrolidon	12.000
Talkum	43.000
Saccharose	50.000
Arabisches Gummi	7.000
Macrogol 6000	2.750
Titandioxid	6.250
Weißer Ton	2.500
E 172	1.250
Gelbes Wachs	0.250
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
Ethanol	(q.s.)

Gesamtgewicht	375.000
----------------------	----------------

Patentansprüche

1. Zusammensetzung umfassend: (a) eine pharmazeutisch wirksame Menge eines
 5 Antimuskarinikums oder mehrerer Antimuskarinika ggf. in Form eines pharmazeutisch wirksamen Salzes desselben (derselben) und (b) eine pharmazeutisch wirksame Menge eines oder mehrerer beta-3-Adrenozeptor-Agonisten ggf. in Form eines pharmazeutisch wirksamen Salzes derselben.

- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, in der die wenigstens eine Komponente (a) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus (S)-N- {3- [4- (2- (2, 3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl)-ethylamino]-methyl-piperidin-1-yl]-3-oxopropyl}-methanesulfonamid, [1,1'-Biphenyl]-2-ylcarbaminsäure 1-
 15 azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl-ester monohydrochlorid, 2-Methyl-alpha,alpha-diphenyl-1H-imidazol, AH-9700, Benzhydryl-carbaminsäure-N-(4-methylamino-benzyl)-piperidin-4-yl ester, Bethanecholchlorid, Darifenacin, Darifenacinchlorid, Dicyclominhydrochlorid, Emeptroniumchlorid, Fesoterodin, FK-584, Hyoscyaminsulfat, Imipraminhydrochlorid, Oxybutyninchlorid, S-Oxybutyninchlorid, Ipratropium, J-104135, N-[2-(2, 3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylethyl]-N-ethyl- (1-methanesulfonylpiperidin-4-ylmethyl)-amin, N-Ethyl-N- [2-
 20 (4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]- [1-(dimethylaminocarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amin, Oxybutynin, Propanthelinbromid, Propiverin, Propiverinchlorid, Revatropatchlorid, Solifenacin, Temiverin, Temiverinchlorid, Terodilinchlorid, Tolteridintartrat, Tolterodin, Trospium, Trospiumchlorid, Vamicamidchlorid, YM-
 25 905.

3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, in der die Komponente (b) (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino}-ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und/oder (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-
 30 hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure

und/oder ein pharmakologisch annehmbares Salz derselben und/oder ein Enantiomer davon ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der die Komponente (a) entweder Tolterodin, Oxybutinin, Tropiumchlorid, Propiverin und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben ist und die Komponente (b) (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und/oder (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, die etwa 0,1 mg bis etwa 500 mg des Antimuskarinikums und etwa 10 mg bis etwa 750 mg Komponente (b) enthält.
6. Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, in der die Komponente (a) und die Komponente (b) in derselben Applikationsform formuliert sind.
7. Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, in der die Komponente (a) und die Komponente (b) in verschiedenen Applikationsformen formuliert sind.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Medikament.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8 zur rektalen, vaginalen, topischen, oralen, sublingualen, intranasalen, transdermalen oder parenteralen Applikation.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9 zur simultanen Verabreichungen der beiden Komponenten (a) und (b).
11. Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, wobei wenigstens einer der beiden Komponenten wenigstens teilweise verzögert frei gesetzt wird.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, wobei wenigstens einer der beiden Komponenten wenigstens teilweise sofort frei gesetzt wird.
13. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen, wie Harninkontinenz oder hyperaktive Blase oder einer Krankheit oder Störung des zentralen Nervensystems, die mit Blasenfunktionsstörungen, wie Harninkontinenz oder hyperaktive Blase in Beziehung steht, bei einem Säuger.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Blasenfunktionsstörungen ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Harninkontinenz, Dranginkontinenz, Stressinkontinenz, Mischinkontinenz, anderen Formen von Harninkontinenz und/oder hyperaktiver Blase.
15. Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend die Komponente (a) nach einem der Ansprüche 1, 2, 5, 9, 11 oder 12, die nicht die Komponente (b) enthält in Kombination mit einer zweiten Zusammensetzung enthaltend die Komponente (b) nach einem der Ansprüche 1, 3, 9, 11 oder 12, die nicht die Komponente (a) enthält zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlungen von Blasenfunktionsstörungen nach einem der Ansprüche 13 oder 14.
16. Methode zur Behandlung Blasenfunktionsstörungen, wie Harninkontinenz oder hyperaktive Blase oder einer Krankheit oder Störung des zentralen Nervensystems, die mit Blasenfunktionsstörungen, wie Harninkontinenz oder hyperaktive Blase in Beziehung steht, bei einem Säuger, welche die Gabe einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 an den Säuger umfasst.
17. Methode nach Anspruch 16, wobei die Blasenfunktionsstörungen ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Harninkontinenz, Dranginkontinenz, Stressinkontinenz, Mischinkontinenz, anderen Formen von Harninkontinenz und/oder hyperaktiver Blase.