

(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  
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/060955 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/222**,  
31/216, 31/5415, 31/192, 45/06

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012896

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. November 2004 (13.11.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, 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.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10356112.9 27. November 2003 (27.11.2003) DE

(71) Anmelder (*nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,  
CZ, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW*): **BOEHRINGER  
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE];  
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

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

(71) Anmelder (*nur für DE*): **BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMA GMBH & CO.KG** [DE/DE]; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim (DE).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **WIENRICH, Mar-  
ion** [DE/DE]; Kreuzstr. 57, 64331 Weiterstadt (DE).  
**HOWITZ, Antje** [DE/DE]; An der Wolfsweide 7, 60435  
Frankfurt (DE).

*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 A BETA-3-ADRENOCEPTOR AGONIST AND AN AGENT  
INTERVENING IN THE PROSTAGLANDIN METABOLISM

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUS EINEM BETA-3-ADRENOZEPTOR-AGONISTEN  
UND EINEM IN DEN PROSTAGLANDINSTOFFWECHSEL EINGREIFENDEM WIRKSTOFF

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

(57) Zusammenfassung: Diese Erfindung beschreibt eine neue Kombination für die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen,  
welche einen beta-3-Adrenoceptor-Agonisten und einen Wirkstoff, der in den Prostaglandinstoffwechsel eingreift, umfasst.



**WO 2005/060955 A1**

**PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUS EINEM BETA-3-  
ADRENOZEPTOR-AGONISTEN UND EINEM IN DEN  
PROSTAGLANDINSTOFFWECHSEL EINGREIFENDEM WIRKSTOFF**

5

Diese Erfindung beschreibt eine neue Wirkstoffkombination zur Behandlung von schmerzhaften Harnblasenfunktionsstörungen. Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Wirkstoffkombination aus wenigstens einem beta-3-Adrenozeptor-Agonisten und wenigstens einem Wirkstoff, der in den Prostaglandinstoffwechsel eingreift, vorgestellt.

10

**Stand der Technik**

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 Menschen von Harninkontinenz betroffen.

15

20

Der untere Harntrakt besteht aus der Harnblase, der Harnröhre (Urethra), den entsprechenden Muskeln und den Ligamenten des Halteapparates. Die Aufgabe der Harnblase besteht in der Speicherung des Harns und dessen Entleerung. Für die Erfüllung 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 Harnblasenschließmuskel sich öffnet. Diese Vorgänge bedürfen einer komplizierten Steuerung durch das parasympathische, sympathische und somatische Nervensystem.

25

30

Harnblasenfunktionsstörungen stellen eine heterogene Gruppe von Störungen dar, die sich bezüglich ihrer Ätiologie, der Diagnose und der Therapie unterscheiden.

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 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 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 unwillkürlichen 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 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 auf, insbesondere wenn sie geboren haben. Bei 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 Frauen betroffen.

5 Für die Therapie der verschiedenen Formen von Harnblasenfunktionsstörungen, insbesondere der Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Mischinkontinenz oder der hyperaktiven Blase (hyperaktive Blase ohne Dranginkontinenz oder mit Dranginkontinenz) stehen verschiedene Behandlungsansätze zur Verfügung.

10 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.

15

Für die Behandlung der Stressinkontinenz stehen besonders konservative und chirurgische Maßnahmen zur Verfügung. Eine allgemein anwendbare medikamentöse Therapie konnte sich bisher nicht etablieren.  $\alpha$ -Adrenozeptor-Agonisten, wie Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin zeigen bei der Behandlung einer geringgradigen Stressinkontinenz  
20 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  
25 von invasiven Verfahren zur Behandlung der Stressinkontinenzkomponente und medikamentöse Verfahren zur Behandlung der Dranginkontinenzkomponente.

Weitere Formen der Harninkontinenz sind neurogene Inkontinenz, Detrusor Hyperreflexie oder suburethrale Diverticulitis. Auch Harnwegsinfektionen können zu Harninkontinenz führen.

5 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). 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  
10 Verhinderung von unwillkürlichen Detrusorkontraktionen während der Harnspeicherphase resultieren. Versuche mit beta-3-Adrenozeptoragonisten versprechen eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit. Daneben sollte deren Wirkung auf die Speicherphase der Harnblase beschränkt bleiben und eine ungestörte Blasenentleerung ohne Restharnbildung garantiert sein.

15

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

20 Ein weitere interessanter Ansatzpunkt zur Regulierungen von Fehlfunktionen der Blasen stellt der medikamentöse Eingriff in die Prostaglandinbiosynthese dar. Prostaglandine scheinen eine bedeutende Rolle bei der endogenen Modulation des Micturitionsreflexes zu spielen. Auch bei chronischer Blasenobstruction wurde ein Anstieg der Prostaglandinbiosynthese beobachtet. Aufgrund dieser und anderer Beobachtungen  
25 gewinnen Wirkstoffe, die in die Prostaglandinbiosynthese eingreifen, immer stärker an Bedeutung. Eine in dieser Hinsicht bedeutende Gruppe von Wirkstoffen stellen die nicht-steroidalen, entzündungshemmenden Verbindungen, kurz NSAID, dar. Diese wechselwirken mit den für die Synthese von Prostaglandinen wichtigen Enzymen Cyclooxygenase (COX), die als COX-1 und COX-2 vorliegen. Von besonderer Bedeutung

ist dabei das Enzym COX-2 und dementsprechend mit ihm COX-2-Inhibitoren zum Eingreifen in die Prostaglandinbiosynthese.

### **Aufgabe der Erfindung**

- 5 Trotz der viel versprechenden Ansätze und Fortschritte zur Behandlung der verschiedenen 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 Harninkontinez geschaffen werden. Bevorzugt eignet sich der Erfindung zur Behandlung der
- 10 Stressinkontinez, der Dranginkontinez, der Mischinkontinenz oder der hyperaktiven Blase (hyperaktive Blase ohne Dranginkontinenz oder mit Dranginkontinenz).

- Dabei wird eine pharmazeutische Kombination vorgestellt, die sowohl die Vorteile der NSAIDs bzw. Cyclooxygenaseinhibitoren als auch diejenigen der beta-3-Adrenozeptor-
- 15 Agonisten in einer die Therapie der Grunderkrankung begünstigender Art und Weise miteinander verbinden soll.

### **Beschreibung der Erfindung**

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

#### a) aktive Komponenten

- 25 Bei der Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform soll im Weiteren aus Gründen der Klarheit eine gewisse Terminologie verwendet werden. Eine derartige Terminologie soll 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
- 30 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

5 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

10 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-,

15 p-Bromphenylsulfon-, Camphersulfon-, Kohlen-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Bromwasserstoff-, Chlorwasser-, Jodwasserstoff-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon- (Mesylat-), Mucin-, Salpeter-, Oxal-, Pamoä-, Pantothen-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Beispiele für derartige pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen, ohne

20 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,

25 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

30 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.

Als Cyclooxygenaseinhibitoren sind besonders die COX-2-Inhibitoren bevorzugt. Im  
5 Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibungen werden die Begriffe Cyclooxygenaseinhibitoren oder COX-Inhibitoren parallel verwendet. Gleiches gilt für COX-1-Inhibitoren oder COX-2-Inhibitoren. Unter selektiven COX-2-Inhibitoren werden Verbindungen verstanden, deren inhibitorische Wirkung auf das Enzym COX-2 größer ist als auf das Enzym COX-1.

10

Als bevorzugte Beispiele für geeignete Wirkstoffe aus der Verbindungsgruppe der NSAIDs mit Wirkung auf die Cyclooxygenase werden aufgeführt:

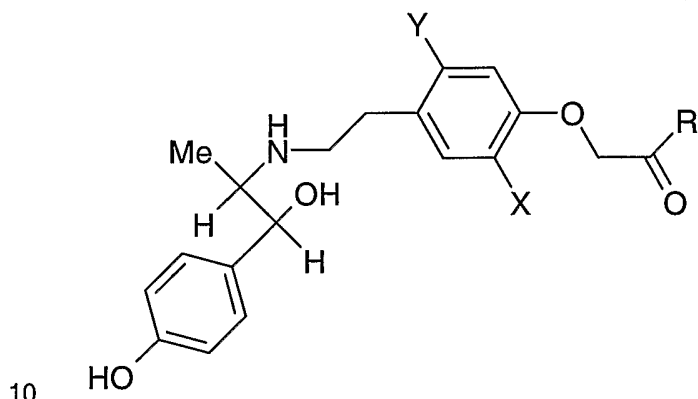
aa) Acetylsalicylsäure, ab) Indomethacin, ac) Sulindac, ad) Etodolac, ae) Mefenaminsäure,  
af) Tolmetin, ag) Ketorolac, ah) Diclofenac, ai) Ibuprofen, aj) Naproxen, ak) Fenoprofen,  
15 al) Ketoprofen, am) Oxaprozin, an) Flurbiprofen, ao) Nitroflurbiprofen, ap) Piroxicam, aq)  
Tenoxicam, ar) Phenylbutazon, as) Apazone, at) Nimesulid bzw. deren pharmakologisch  
akzeptablen Salze. Bevorzugte Vertreter sind Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac,  
Indomethacin, Naproxen, Flurbiprofen und/oder Nitroflurbiprofen.

20 Als bevorzugte Beispiele für Vertreter der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren  
werden aufgeführt: au) Meloxicam; av) RS-57067 (chemischer Name: 6- [ [5- (4-  
Chlorbenzoyl)- 1, 4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl] methyl]-3 (2H) -pyridazinon), aw) ABT-  
963, (chemischer Name: 2- (3, 4-Difluorphenyl) -4- (3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5- [4-  
(methylsulfonyl) phenyl]- (9Cl)-3 (2H) -pyridazinon); ax) COX-189 (chemischer Name:  
25 2-(2,4-Dichlor-6-methyl-anilino)-4-ethylphenyl)-essigsäure); ay) NS-398, (chemischer  
Name: N- (2-cyclohexyl-4- nitrophenyl)methanesulfonamid); az) SD-8381 (chemischer  
Name: (S)-6,8-Dichlor-2- (trifluoromethyl)-2H-1- benzopyran-3-carboxylsäure); ba)  
Celecoxib; bb) Valdecoxib; bc) Deracoxib; bd) Rofecoxib; be) Etoricoxib (MK-663), bf)  
JTE-522 (chemischer Name: 5-Methyl-3-phenyl-4-p-methylsulfonylphenyl-isoxazol).

Bevorzugt ist Meloxicam.

Jede dieser vorstehend gelisteten Verbindungen kann zur Behandlung der Harninkontinenz inklusive wenigstens einer der eingangs gelisteten Subindikationen, insbesondere  
 5 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

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

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

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,

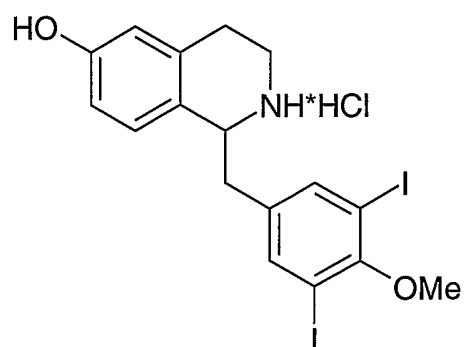
8) X = Me; Y = Me, R = OEt (-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat,

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

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

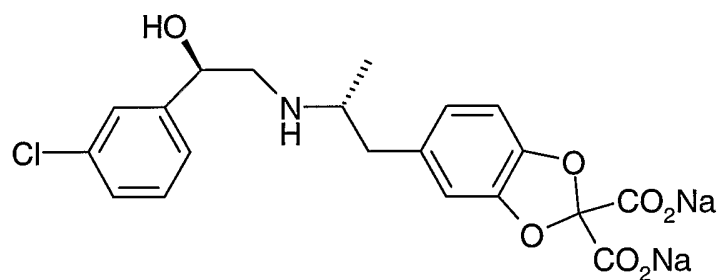
25 Details zu den vorstehend genannten Verbindungen 1 bis 9 finden sich in der WO 00/02846.

10)



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

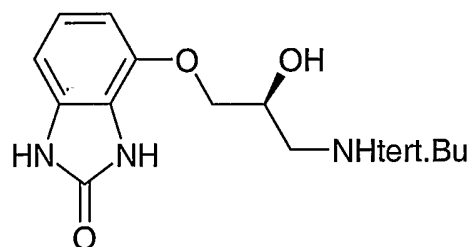
5 11)



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.

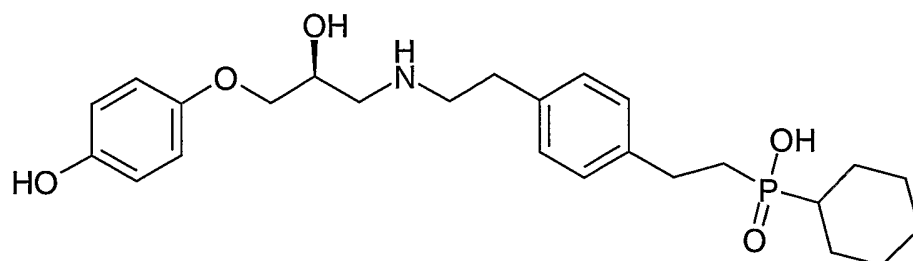
12)



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.

11

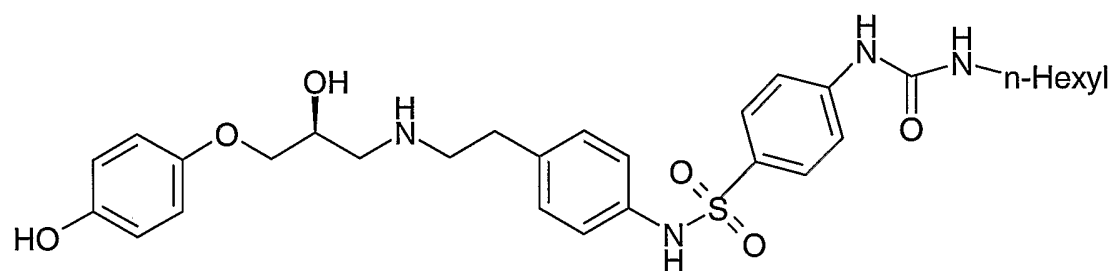
13)



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

5

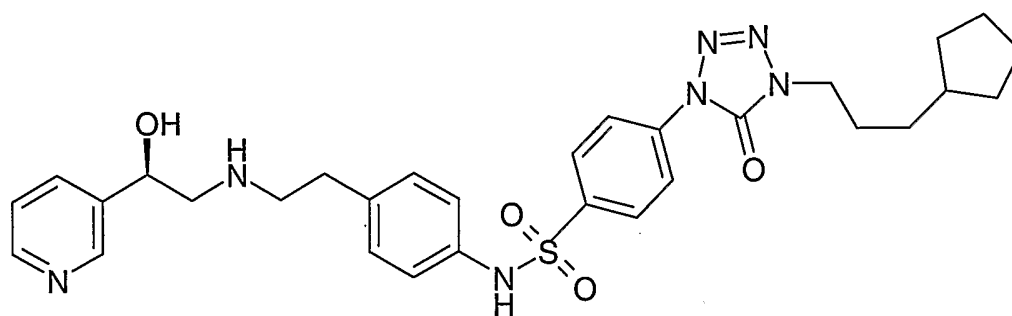
14)



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

10

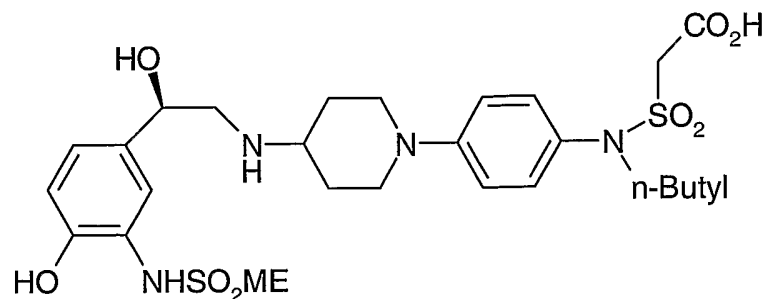
15)



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

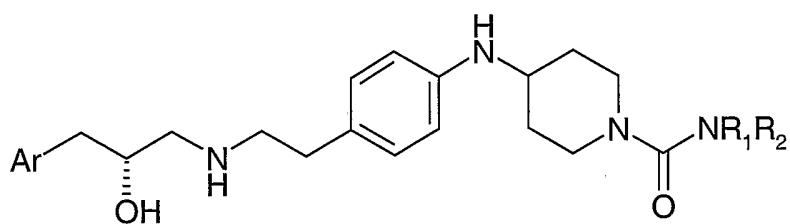
15

16)



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

17)



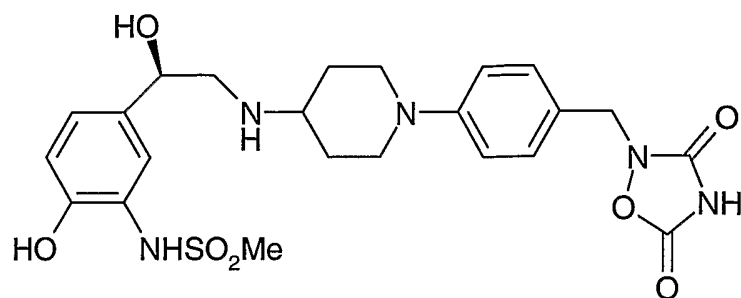
mit

- 10
- 1) Ar = 4-OHPh-O-, R1 = Octyl, R2 = H
  - 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.

13

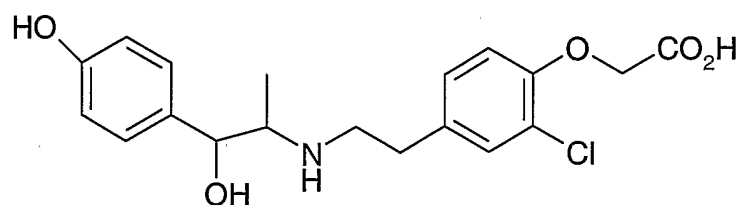
18)



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

5 981.

19)

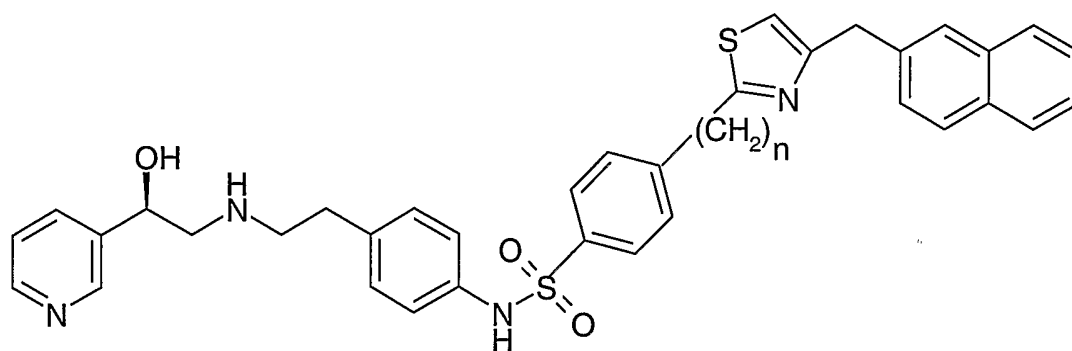


2-[2-chlor-4-(2-[[[(1S, 2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-

10 methylethyl]amino]ethyl)phenoxy]essigsäure

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

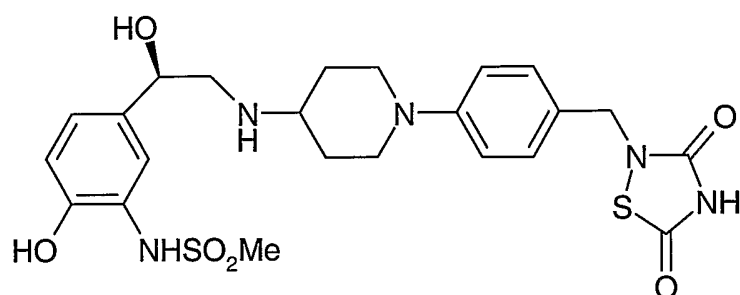
20)



15 n = 0 oder 1

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

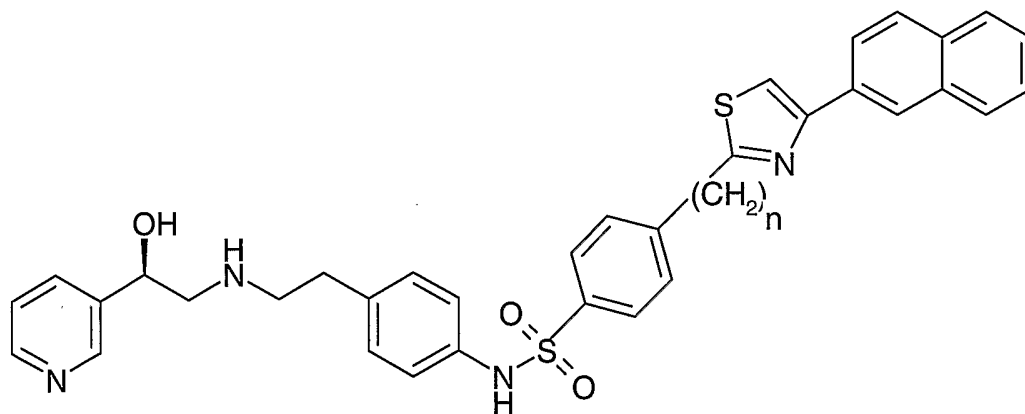
21)



5

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

22)

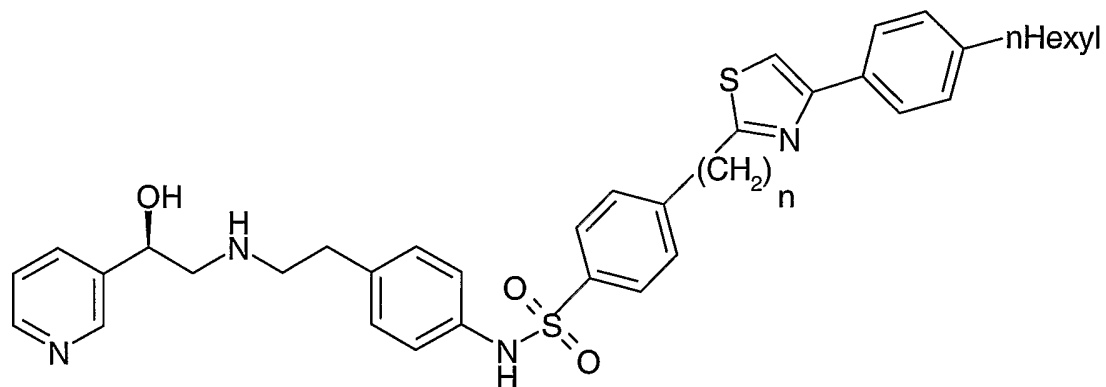


10

n = 0 oder 1

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

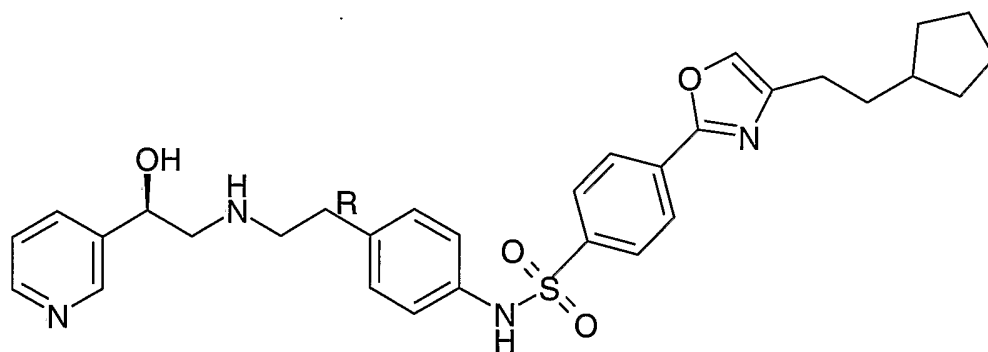
23)



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

5

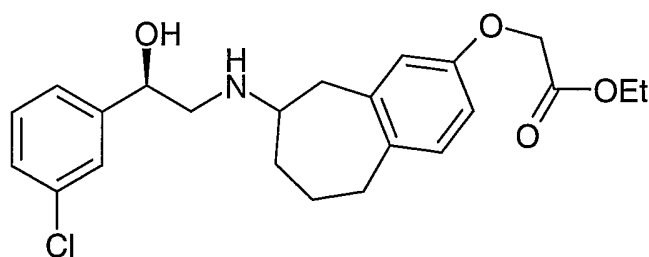
24)



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

10

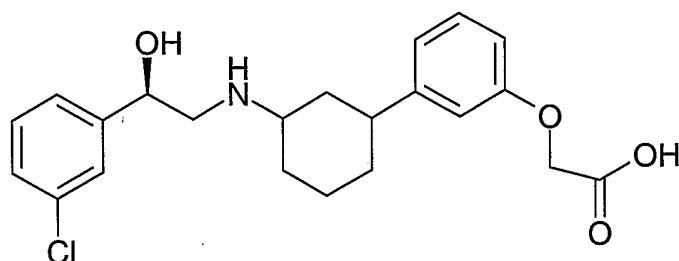
25)



FK175

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

5 26)

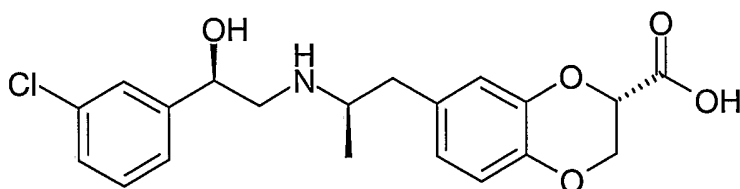


GS-332

[1S-[1 $\alpha$ ,3 $\beta$ (S\*)]]- 3-[3-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]cyclohexyl]phenoxy]-essigsäure, mononatriumsalz,

10

27)



15

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

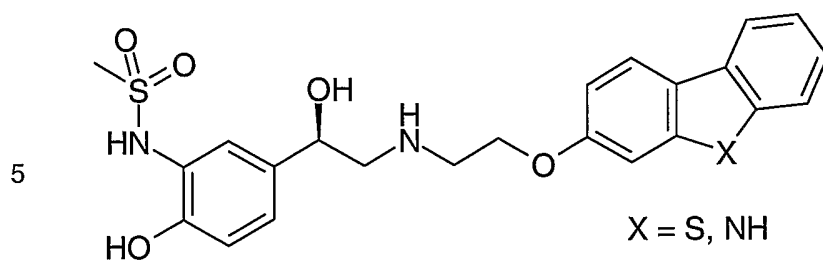
28) 2- (3- { [2- (3-Chlorophenyl)-2R-hydroxyl-ethylamino] ethylamino} phenyl) furan-3-carboxylsäure. Nähere Angaben zu dieser Verbindung finden sich in der Literatur.

20

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

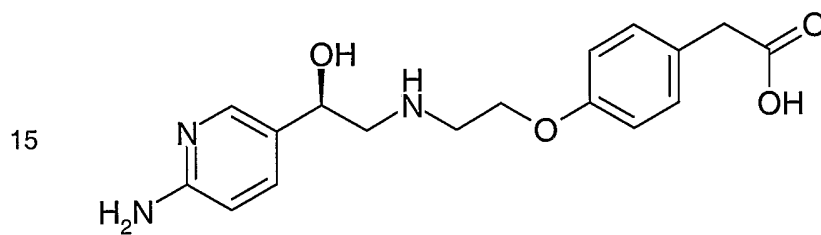
17

30)



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

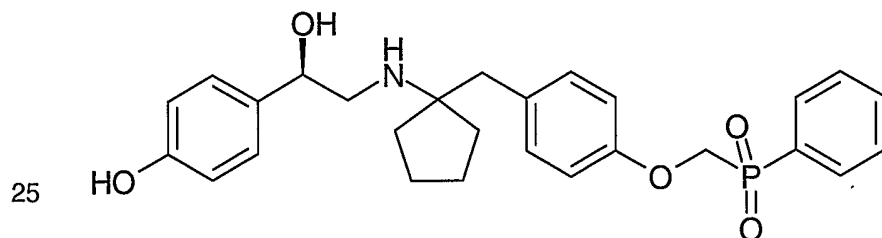
31)



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

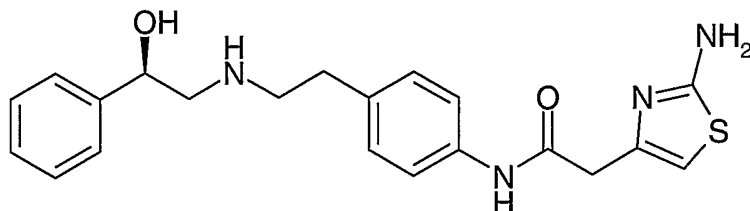
20

32)



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

33)



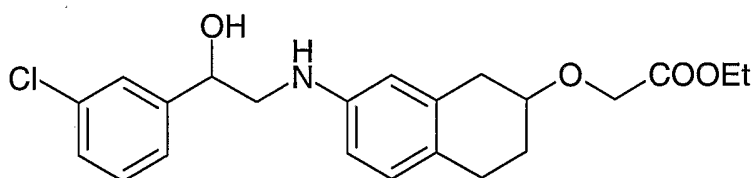
Nähere Angaben zu dieser Verbindung, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[2-(hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilid, finden sich in der Literatur WO 03/037881.

34)

(S)-4-[2-Hydroxy-3-[[2-[4-(5-carbamoyl-2-pyridyloxy)phenyl]-1,1-dimethyl-ethyl]amino]-propoxy]-carbazol (LY 377604).

10

35)



Diese Verbindung ist auch unter dem Namen SR 58611 bekannt.

15 Am bevorzugtesten sind:

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

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

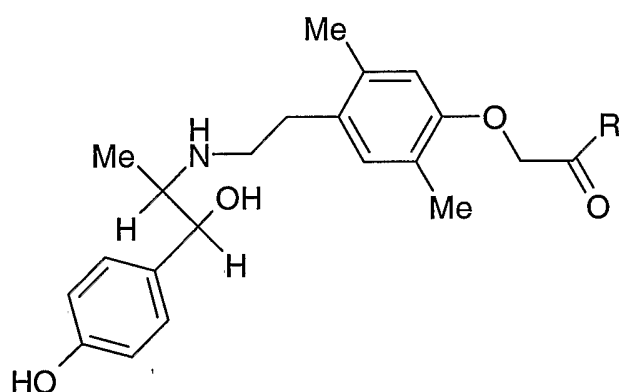
20 (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure

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 derselben,  
 5 andere Stereoisomere 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 = OEt: (-)-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 jede der folgenden  
 20 Kombinationsmöglichkeiten aus (a) und (b):

(a) Meloxicam, Acetylsalicylsäure, Diclofenac und/oder Ibuprofen und

(b) mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-  
 2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, (-)-

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 jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive

5 Metaboliten derselben.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Erfindung jede einzelne der

nachfolgend genannten Kombinationen umfasst: (aa, 1); (ab, 1); (ac, 1); (ad, 1); (ae, 1); (af,

1); (ag, 1); (ah, 1); (ai, 1); (aj, 1); (ak,1); (al, 1); (am,1); (an,1); (ao,1); (ap,1); (aq,1); (ar,1);

10 (as,1); (at,1); (au,1); (av,1); (aw,1); (ax,1); (ay,1); (az,1); (ba, 1); (bb, 1); (bc, 1); (bd, 1);

(be, 1); (bf, 1); (aa, 2); (ab, 2); (ac, 2); (ad, 2); (ae, 2); (af, 2); (ag, 2); (ah, 2); (ai, 2); (aj, 2);

(ak,2); (al, 2); (am,2); (an,2); (ao,2); (ap,2); (aq,2); (ar,2); (as,2); (at,2); (au,2); (av,2);

(aw,2); (ax,2); (ay,2); (az,2); (ba, 2); (bb, 2); (bc, 2); (bd, 2); (be, 2); (bf, 2); (aa, 3); (ab, 3);

(ac, 3); (ad, 3); (ae, 3); (af, 3); (ag, 3); (ah, 3); (ai, 3); (aj, 3); (ak,3); (al, 3); (am,3); (an,3);

15 (ao,3); (ap,3); (aq,3); (ar,3); (as,3); (at,3); (au,3); (av,3); (aw,3); (ax,3); (ay,3); (az,3); (ba,

3); (bb, 3); (bc, 3); (bd, 3); (be, 3); (bf, 3); (aa, 4); (ab, 4); (ac, 4); (ad, 4); (ae, 4); (af, 4);

(ag, 4); (ah, 4); (ai, 4); (aj, 4); (ak,4); (al, 4); (am,4); (an,4); (ao,4); (ap,4); (aq,4); (ar,4);

(as,4); (at,4); (au,4); (av,4); (aw,4); (ax,4); (ay,4); (az,4); (ba, 4); (bb, 4); (bc, 4); (bd, 4);

(be, 4); (bf, 4); (aa, 5); (ab, 5); (ac, 5); (ad, 5); (ae, 5); (af, 5); (ag, 5); (ah, 5); (ai, 5); (aj, 5);

20 (ak,5); (al, 5); (am,5); (an,5); (ao,5); (ap,5); (aq,5); (ar,5); (as,5); (at,5); (au,5); (av,5);

(aw,5); (ax,5); (ay,5); (az,5); (ba, 5); (bb, 5); (bc, 5); (bd, 5); (be, 5); (bf, 5); (aa, 6); (ab, 6);

(ac, 6); (ad, 6); (ae, 6); (af, 6); (ag, 6); (ah, 6); (ai, 6); (aj, 6); (ak,6); (al, 6); (am,6); (an,6);

(ao,6); (ap,6); (aq,6); (ar,6); (as,6); (at,6); (au,6); (av,6); (aw,6); (ax,6); (ay,6); (az,6); (ba,

6); (bb, 6); (bc, 6); (bd, 6); (be, 6); (bf, 6); (aa, 7); (ab, 7); (ac, 7); (ad, 7); (ae, 7); (af, 7);

25 (ag, 7); (ah, 7); (ai, 7); (aj, 7); (ak,7); (al, 7); (am,7); (an,7); (ao,7); (ap,7); (aq,7); (ar,7);

(as,7); (at,7); (au,7); (av,7); (aw,7); (ax,7); (ay,7); (az,7); (ba, 7); (bb, 7); (bc, 7); (bd, 7);

(be, 7); (bf, 7); (aa, 8); (ab, 8); (ac, 8); (ad, 8); (ae, 8); (af, 8); (ag, 8); (ah, 8); (ai, 8); (aj, 8);

(ak,8); (al, 8); (am,8); (an,8); (ao,8); (ap,8); (aq,8); (ar,8); (as,8); (at,8); (au,8); (av,8);

(aw,8); (ax,8); (ay,8); (az,8); (ba, 8); (bb, 8); (bc, 8); (bd, 8); (be, 8); (bf, 8); (aa, 9); (ab, 9);

30 (ac, 9); (ad, 9); (ae, 9); (af, 9); (ag, 9); (ah, 9); (ai, 9); (aj, 9); (ak,9); (al, 9); (am,9); (an,9);

(ao,9); (ap,9); (aq,9); (ar,9); (as,9); (at,9); (au,9); (av,9); (aw,9); (ax,9); (ay,9); (az,9); (ba, 9); (bb, 9); (bc, 9); (bd, 9); (be, 9); (bf, 9); (aa, 10); (ab, 10); (ac, 10); (ad, 10); (ae, 10); (af, 10); (ag, 10); (ah, 10); (ai, 10); (aj, 10); (ak,10); (al, 10); (am,10); (an,10); (ao,10); (ap,10); (aq,10); (ar,10); (as,10); (at,10); (au,10); (av,10); (aw,10); (ax,10); (ay,10); (az,10); (ba, 5 10); (bb, 10); (bc, 10); (bd, 10); (be, 10); (bf, 10); (aa, 11); (ab, 11); (ac, 11); (ad, 11); (ae, 11); (af, 11); (ag, 11); (ah, 11); (ai, 11); (aj, 11); (ak,11); (al, 11); (am,11); (an,11); (ao,11); (ap,11); (aq,11); (ar,11); (as,11); (at,11); (au,11); (av,11); (aw,11); (ax,11); (ay,11); (az,11); (ba, 11); (bb, 11); (bc, 11); (bd, 11); (be, 11); (bf, 11); (aa, 12); (ab, 12); (ac, 12); (ad, 12); (ae, 12); (af, 12); (ag, 12); (ah, 12); (ai, 12); (aj, 12); (ak,12); (al, 12); (am,12); 10 (an,12); (ao,12); (ap,12); (aq,12); (ar,12); (as,12); (at,12); (au,12); (av,12); (aw,12); (ax,12); (ay,12); (az,12); (ba, 12); (bb, 12); (bc, 12); (bd, 12); (be, 12); (bf, 12); (aa, 13); (ab, 13); (ac, 13); (ad, 13); (ae, 13); (af, 13); (ag, 13); (ah, 13); (ai, 13); (aj, 13); (ak,13); (al, 13); (am,13); (an,13); (ao,13); (ap,13); (aq,13); (ar,13); (as,13); (at,13); (au,13); (av,13); (aw,13); (ax,13); (ay,13); (az,13); (ba, 13); (bb, 13); (bc, 13); (bd, 13); (be, 13); 15 (bf, 13); (aa, 14); (ab, 14); (ac, 14); (ad, 14); (ae, 14); (af, 14); (ag, 14); (ah, 14); (ai, 14); (aj, 14); (ak,14); (al, 14); (am,14); (an,14); (ao,14); (ap,14); (aq,14); (ar,14); (as,14); (at,14); (au,14); (av,14); (aw,14); (ax,14); (ay,14); (az,14); (ba, 14); (bb, 14); (bc, 14); (bd, 14); (be, 14); (bf, 14); (aa, 15); (ab, 15); (ac, 15); (ad, 15); (ae, 15); (af, 15); (ag, 15); (ah, 15); (ai, 15); (aj, 15); (ak,15); (al, 15); (am,15); (an,15); (ao,15); (ap,15); (aq,15); (ar,15); 20 (as,15); (at,15); (au,15); (av,15); (aw,15); (ax,15); (ay,15); (az,15); (ba, 15); (bb, 15); (bc, 15); (bd, 15); (be, 15); (bf, 15); (aa, 16); (ab, 16); (ac, 16); (ad, 16); (ae, 16); (af, 16); (ag, 16); (ah, 16); (ai, 16); (aj, 16); (ak,16); (al, 16); (am,16); (an,16); (ao,16); (ap,16); (aq,16); (ar,16); (as,16); (at,16); (au,16); (av,16); (aw,16); (ax,16); (ay,16); (az,16); (ba, 16); (bb, 16); (bc, 16); (bd, 16); (be, 16); (bf, 16); (aa, 17); (ab, 17); (ac, 17); (ad, 17); (ae, 17); (af, 25 17); (ag, 17); (ah, 17); (ai, 17); (aj, 17); (ak,17); (al, 17); (am,17); (an,17); (ao,17); (ap,17); (aq,17); (ar,17); (as,17); (at,17); (au,17); (av,17); (aw,17); (ax,17); (ay,17); (az,17); (ba, 17); (bb, 17); (bc, 17); (bd, 17); (be, 17); (bf, 17); (aa, 18); (ab, 18); (ac, 18); (ad, 18); (ae, 18); (af, 18); (ag, 18); (ah, 18); (ai, 18); (aj, 18); (ak,18); (al, 18); (am,18); (an,18); (ao,18); (ap,18); (aq,18); (ar,18); (as,18); (at,18); (au,18); (av,18); (aw,18); (ax,18); (ay,18); 30 (az,18); (ba, 18); (bb, 18); (bc, 18); (bd, 18); (be, 18); (bf, 18); (aa, 19); (ab, 19); (ac, 19);

(ad, 19); (ae, 19); (af, 19); (ag, 19); (ah, 19); (ai, 19); (aj, 19); (ak,19); (al, 19); (am,19);  
(an,19); (ao,19); (ap,19); (aq,19); (ar,19); (as,19); (at,19); (au,19); (av,19); (aw,19);  
(ax,19); (ay,19); (az,19); (ba, 19); (bb, 19); (bc, 19); (bd, 19); (be, 19); (bf, 19); (aa, 20);  
(ab, 20); (ac, 20); (ad, 20); (ae, 20); (af, 20); (ag, 20); (ah, 20); (ai, 20); (aj, 20); (ak,20);  
5 (al, 20); (am,20); (an,20); (ao,20); (ap,20); (aq,20); (ar,20); (as,20); (at,20); (au,20);  
(av,20); (aw,20); (ax,20); (ay,20); (az,20); (ba, 20); (bb, 20); (bc, 20); (bd, 20); (be, 20);  
(bf, 20); (aa, 21); (ab, 21); (ac, 21); (ad, 21); (ae, 21); (af, 21); (ag, 21); (ah, 21); (ai, 21);  
(aj, 21); (ak,21); (al, 21); (am,21); (an,21); (ao,21); (ap,21); (aq,21); (ar,21); (as,21);  
(at,21); (au,21); (av,21); (aw,21); (ax,21); (ay,21); (az,21); (ba, 21); (bb, 21); (bc, 21); (bd,  
10 21); (be, 21); (bf, 21); (aa, 22); (ab, 22); (ac, 22); (ad, 22); (ae, 22); (af, 22); (ag, 22); (ah,  
22); (ai, 22); (aj, 22); (ak,22); (al, 22); (am,22); (an,22); (ao,22); (ap,22); (aq,22); (ar,22);  
(as,22); (at,22); (au,22); (av,22); (aw,22); (ax,22); (ay,22); (az,22); (ba, 22); (bb, 22); (bc,  
22); (bd, 22); (be, 22); (bf, 22); (aa, 23); (ab, 23); (ac, 23); (ad, 23); (ae, 23); (af, 23); (ag,  
23); (ah, 23); (ai, 23); (aj, 23); (ak,23); (al, 23); (am,23); (an,23); (ao,23); (ap,23); (aq,23);  
15 (ar,23); (as,23); (at,23); (au,23); (av,23); (aw,23); (ax,23); (ay,23); (az,23); (ba, 23); (bb,  
23); (bc, 23); (bd, 23); (be, 23); (bf, 23); (aa, 24); (ab, 24); (ac, 24); (ad, 24); (ae, 24); (af,  
24); (ag, 24); (ah, 24); (ai, 24); (aj, 24); (ak,24); (al, 24); (am,24); (an,24); (ao,24); (ap,24);  
(aq,24); (ar,24); (as,24); (at,24); (au,24); (av,24); (aw,24); (ax,24); (ay,24); (az,24); (ba,  
24); (bb, 24); (bc, 24); (bd, 24); (be, 24); (bf, 24); (aa, 25); (ab, 25); (ac, 25); (ad, 25); (ae,  
20 25); (af, 25); (ag, 25); (ah, 25); (ai, 25); (aj, 25); (ak,25); (al, 25); (am,25); (an,25); (ao,25);  
(ap,25); (aq,25); (ar,25); (as,25); (at,25); (au,25); (av,25); (aw,25); (ax,25); (ay,25);  
(az,25); (ba, 25); (bb, 25); (bc, 25); (bd, 25); (be, 25); (bf, 25); (aa, 26); (ab, 26); (ac, 26);  
(ad, 26); (ae, 26); (af, 26); (ag, 26); (ah, 26); (ai, 26); (aj, 26); (ak,26); (al, 26); (am,26);  
(an,26); (ao,26); (ap,26); (aq,26); (ar,26); (as,26); (at,26); (au,26); (av,26); (aw,26);  
25 (ax,26); (ay,26); (az,26); (ba, 26); (bb, 26); (bc, 26); (bd, 26); (be, 26); (bf, 26); (aa, 27);  
(ab, 27); (ac, 27); (ad, 27); (ae, 27); (af, 27); (ag, 27); (ah, 27); (ai, 27); (aj, 27); (ak,27);  
(al, 27); (am,27); (an,27); (ao,27); (ap,27); (aq,27); (ar,27); (as,27); (at,27); (au,27);  
(av,27); (aw,27); (ax,27); (ay,27); (az,27); (ba, 27); (bb, 27); (bc, 27); (bd, 27); (be, 27);  
(bf, 27); (aa, 28); (ab, 28); (ac, 28); (ad, 28); (ae, 28); (af, 28); (ag, 28); (ah, 28); (ai, 28);  
30 (aj, 28); (ak,28); (al, 28); (am,28); (an,28); (ao,28); (ap,28); (aq,28); (ar,28); (as,28);

(at,28); (au,28); (av,28); (aw,28); (ax,28); (ay,28); (az,28); (ba, 28); (bb, 28); (bc, 28); (bd, 28); (be, 28); (bf, 28); (aa, 29); (ab, 29); (ac, 29); (ad, 29); (ae, 29); (af, 29); (ag, 29); (ah, 29); (ai, 29); (aj, 29); (ak,29); (al, 29); (am,29); (an,29); (ao,29); (ap,29); (aq,29); (ar,29); (as,29); (at,29); (au,29); (av,29); (aw,29); (ax,29); (ay,29); (az,29); (ba, 29); (bb, 29); (bc, 5 29); (bd, 29); (be, 29); (bf, 29); (aa, 30); (ab, 30); (ac, 30); (ad, 30); (ae, 30); (af, 30); (ag, 30); (ah, 30); (ai, 30); (aj, 30); (ak,30); (al, 30); (am,30); (an,30); (ao,30); (ap,30); (aq,30); (ar,30); (as,30); (at,30); (au,30); (av,30); (aw,30); (ax,30); (ay,30); (az,30); (ba, 30); (bb, 30); (bc, 30); (bd, 30); (be, 30); (bf, 30); (aa, 31); (ab, 31); (ac, 31); (ad, 31); (ae, 31); (af, 31); (ag, 31); (ah, 31); (ai, 31); (aj, 31); (ak,31); (al, 31); (am,31); (an,31); (ao,31); (ap,31); 10 (aq,31); (ar,31); (as,31); (at,31); (au,31); (av,31); (aw,31); (ax,31); (ay,31); (az,31); (ba, 31); (bb, 31); (bc, 31); (bd, 31); (be, 31); (bf, 31); (aa, 32); (ab, 32); (ac, 32); (ad, 32); (ae, 32); (af, 32); (ag, 32); (ah, 32); (ai, 32); (aj, 32); (ak,32); (al, 32); (am,32); (an,32); (ao,32); (ap,32); (aq,32); (ar,32); (as,32); (at,32); (au,32); (av,32); (aw,32); (ax,32); (ay,32); (az,32); (ba, 32); (bb, 32); (bc, 32); (bd, 32); (be, 32); (bf, 32); (aa, 33); (ab, 33); (ac, 33); 15 (ad, 33); (ae, 33); (af, 33); (ag, 33); (ah, 33); (ai, 33); (aj, 33); (ak,33); (al, 33); (am,33); (an,33); (ao,33); (ap,33); (aq,33); (ar,33); (as,33); (at,33); (au,33); (av,33); (aw,33); (ax,33); (ay,33); (az,33); (ba, 33); (bb, 33); (bc, 33); (bd, 33); (be, 33); (bf, 33); (aa, 34); (ab, 34); (ac, 34); (ad, 34); (ae, 34); (af, 34); (ag, 34); (ah, 34); (ai, 34); (aj, 34); (ak,34); (al, 34); (am,34); (an,34); (ao,34); (ap,34); (aq,34); (ar,34); (as,34); (at,34); (au,34); 20 (av,34); (aw,34); (ax,34); (ay,34); (az,34); (ba, 34); (bb, 34); (bc, 34); (bd, 34); (be, 34); (bf, 34); (aa, 35); (ab, 35); (ac, 35); (ad, 35); (ae, 35); (af, 35); (ag, 35); (ah, 35); (ai, 35); (aj, 35); (ak,35); (al, 35); (am,35); (an,35); (ao,35); (ap,35); (aq,35); (ar,35); (as,35); (at,35); (au,35); (av,35); (aw,35); (ax,35); (ay,35); (az,35); (ba, 35); (bb, 35); (bc, 35); (bd, 35); (be, 35); (bf, 35).

25

b) Dosierung

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  
5 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  
10 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  
15 Verabreichungen pro Tag) werden ebenfalls ausdrücklich hierin in Betracht gezogen.

Die für den Menschen bevorzugte orale Dosis des Cyclooxygenase-Inhibitors beträgt 0,1  
20 mg bis 200 mg pro Tag und kg Körpergewicht, bevorzugt beträgt sie zwischen 1 mg und 50 mg pro Tag und kg Körpergewicht und ganz besonders bevorzugt liegt sie zwischen 1mg und 10 mg pro Tag und kg Körpergewicht.

Die intravenöse Gabe jeder der genannten Verbindungen kann um den Faktor 10,  
bevorzugt um den Faktor 100 niedriger liegen als die orale Dosis.

In einigen Fällen kann auch eine geringere Menge genügen, während in anderen Fällen  
25 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 enthält die tägliche Dosis der erfindungsgemäßen Kombination im  
5 Falle des Wirkstoffs Meloxicam als Komponente (a) diesen in einer Menge von etwa 0,5 mg bis etwa 50 mg. Bevorzugter enthält jede Dosis der Komponente etwa 1 bis etwa 25 mg des Wirkstoffs.

Für Acetylsalicylsäure liegt die bevorzugte tägliche Dosis bei 0,1 mg bis 4000 mg, bevorzugt 10 mg bis 2000 mg.

10 Für Ibuprofen liegt die bevorzugte tägliche Dosis bei 0,1 mg bis 6000 mg, bevorzugt 10 mg bis 3000 mg.

Für Diclofenac, z.B. als Diclofenac-Natrium liegt die bevorzugte tägliche Dosis bei 0,1 mg bis 500 mg, bevorzugt 10 mg bis 250 mg.

15 Diese Dosierungsform gestattet, 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.

20 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.

25 Die durchschnittliche tägliche Dosis der zweiten Komponente (beta-3-Agonist) beträgt für einen erwachsenen Menschen etwa 1mg bis 1000 mg, bevorzugt 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. Diese Dosis wird bevorzugt oral verabreicht. Die intravenöse Gabe liegt bevorzugt um den Faktor 10, besonders bevorzugt 100, unterhalb der oralen Dosis.

### c) Applikationsformen

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 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 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.

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

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. 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 Kohlenhydrate, wie Stärke oder Mannitol. Gegebenenfalls können diese Pulver Geschmacksstoffe, Konservierungsstoffe, Dispergierungsagentien, Farbmittel und andere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten.

5

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

- 10 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 Wirksamkeit einer Kapsel bei oraler Einnahme kann dadurch verstärkt werden, dass disintegrierende oder solubilisierende Stoffe hinzugegeben werden, wie beispielsweise Carboxymethylzellulose, Carboxymethylzellulosecalcium, niedrig substituierte
- 15 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 oberflächenaktiven Substanzen usw.

- 20 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 (z.B. für Vaginaltabletten), Natriumchlorid, Harnstoff für Lösungs- u. Injektionstabletten, Amylose, verschieden Zellulosearten wie oben beschrieben und andere.

- 25 Als Feuchthaltemitte können beispielsweise Glycerin oder Stärke verwendet werden.

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

30

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

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

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

10

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

15

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

20

Im Übrigen kommen als weitere Hilfsstoffe ganz allgemein in Betracht: Aerosil, Aerosol OT Ethylcellulose, Amberliteharz, XE-88, Amijel, Amisterol, Amylose, Avicel microcrystalline-cellulose, Bentonit, Calciumsulfat, Carbowax 4000 u. 6000, Carrageenan, Castorwax, Cellulose, Cellulose microcrystalline, Crospovidone, Dextrane, Dextrin, Dicalciumphosphat, Grundmasse für pharmazeutische Tabletten, Kaolin, Laktose (USP), Lactosil, Magnesiumstearat, Mannit, Mannitol granular N. F. Methylcellulose, Miglyol 25 812 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

Tablettierhilfsmittel K (M25), das im übrigen den Anforderungen der nachfolgenden Pharmakopoen entspricht: DAB, Ph, Eur, BP u. NF.

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

Tabletten können beispielsweise durch Direktverpressung hergestellt werden.

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

15 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.

Zur Herstellung von Suppositorien kann die Verbindung mit niedrigschmelzenden und wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Materialien wie Polyethylenglykol, Kakaobutter, höheren Estern (beispielsweise Moerysthyl, Palmitat) oder Gemischen daraus formuliert werden.

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

25 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 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  
30 oder Elixiers kann Saccharose oder Fructose als Süßungsmittel, Methyl- und

Propylparaben als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und ein Geschmacksmittel, wie Kirsch- oder Orangengeschmack, enthalten sein.

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

Natürlich sollte jegliches Material, das bei der Herstellung von jeglicher Einheitsdosierungsform verwendet wird, pharmazeutisch annehmbar und in den  
10 verwendeten Mengen im wesentlichen nicht-toxisch sein. Zusätzlich können die aktiven Komponenten Präparaten mit verzögerter Freisetzung und Vorrichtungen einverleibt 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  
15 eingeschlossen.

Derartige Zusammensetzungen und Präparate sollten mindestens 0,001 % aktive Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Präparate kann natürlich variiert werden und kann zweckmäßig zwischen etwa 0,1 bis etwa 100 % des  
20 Gewichts einer gegebenen Einheitsdosierungsform ausmachen. Die Menge an aktiver Verbindung in derartigen therapeutisch nützlichen Zusammensetzungen ist derart, dass ein wirksame Dosierungsmenge erhalten wird.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, welche die zwei aktiven Komponenten enthält,  
25 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 werden und können als einzige kombinierte Dosis verabreicht werden oder getrennt verabreicht werden. Sie können zur gleichen oder zu verschiedenen Zeiten verabreicht  
30 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 Einzelwirkung verbessert ist. Gleichzeitige oder zusammenfallende Verabreichung bedeutet, dass der Patient einen Arzneistoff innerhalb von etwa 5 Minuten nach Einnahme  
5 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.

#### d) Indikationen

10 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 Krankheitsbilder, eingesetzt werden, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:  
Harninkontinenz, insbesondere Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Mischinkontinenz  
15 oder hyperaktive Blase neurogenen oder nicht-neurogenen Ursprungs, neurogene Inkontinenz, Detrusor Hyperreflexie, suburethrale Diverticulitis, Harnwegsinfektionen und deren weiteren Subindikationen.

Erfindungsgemäß werden dabei sowohl solche Krankheitsbilder umfasst, deren Ursache in  
20 einer Organdisfunktion 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.

25 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.

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  
5 ausdrücklich hierin abgedeckt. Für die verterinär-medizinische Verwendungen können die 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  
10 den obigen Krankheiten und Störungen leiden.

#### e) Beispiele

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

15

Besonders bevorzugte Kombinationen sind:

- a) Meloxicam und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.
- b) Meloxicam und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.  
20
- c) Meloxicam und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.
- d) Meloxicam und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.
- e) Ibuprofen und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.  
25
- f) Ibuprofen und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.
- g) Ibuprofen und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.  
30

- h) Ibuprofen und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.
- j) Diclofenac-Natrium und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.
- 5 k) Diclofenac-Natrium und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.
- l) Diclofenac-Natrium und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.
- m) Diclofenac-Natrium und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.
- 10 n) Acetylsalicylsäure und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.
- o) Acetylsalicylsäure und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.
- 15 p) Acetylsalicylsäure und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.
- q) Acetylsalicylsäure und (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.
- 20 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.
- 25 **Beispiel N°1** Zusammensetzung enthaltend (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und Acetylsalicylsäure - Tablette 40 mg / 500 mg

Bestandteile	mg/Tablette
(-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-	43,640

hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino }ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	
Acetylsalicylsäure	500,000
Mikrokristalline Cellulose	102,360
Maisstärke	34,000
<b>Gesamtgewicht der Tablette</b>	<b>680,000</b>

**Beispiel N°2** – Zusammensetzung enthaltend (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino }ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und Meloxicam - Tablette 80 mg / 7.5 mg

Bestandteile	mg/Tablette
(-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino }ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	87,280
Meloxicam	7,500
Lactose-Monohydrat	30,220
Mikrokristalline Cellulose	80,000
Povidon	15,000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
Crospovidon	22,500
Siliciumdioxid	5,000
Magnesiumstearat	2,500
<b>Gesamtgewicht der Tablette</b>	<b>250,000</b>

5

**Beispiel N°3** Zusammensetzung enthaltend (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino }ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und Ibuprofen - Filmtablette 40 mg / 200 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
Ibuprofen	200,000
Lactose-monohydrat	118,860
Mikrokristalline Cellulose	80,000
Natriumcarboxymethylstärke	20,000
Hydroxypropylmethylcellulose	15,000
Stearinpalmitinsäure	7,500
Siliciumdioxid	5,000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)

**Filmüberzug**

Bestandteile	mg/Tablette
Hydroxypropylmethylcellulose	6,000
Propylenglykol	0,750
Titandioxid	1,500
Talkum	1,750
Gereinigtes Wasser	(q.s.)
<b>Gesamtgewicht der Filmtablette</b>	<b>500,000</b>

5

**Beispiel N°4** Zusammensetzung enthaltend (-)-Ethyl-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und Diclofenac-Natrium - magensaftresistente Tablette 80 mg / 50 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	87,280
Diclofenac-Natrium	50,000
Calciumhydrogenphosphat	100,000
Lactose	140,220
Cellulose	50,000
Maisstärke	50,000
Natriumcarboxymethylstärke	15,000
Magnesiumstearat	2,500
Siliciumdioxid	5,000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)

**Magensaftresistenter Überzug**

Bestandteile	mg/Tablette
Methylacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer	38,800
Triethylcitrat	4,000
Polysorbat 80	4,000
Glycerinmonostearat	1,200
Titandioxid	2,000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)

<b>Gesamtgewicht der überzogenen Tablette</b>	<b>550,000</b>
---	----------------

**Patentansprüche**

1. Zusammensetzung umfassend: (a) eine pharmazeutisch wirksame Menge eines oder mehrerer Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe der NASIDs und/oder  
5 Cyclooxygenase-Inhibitoren, insbesondere COX-2-Inhibitoren 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 Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Sulindac, Etodolac, Mefenaminsäure, Tolmetin, Ketorolac, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Ketoprofen, Oxaprozin, Flurbiprofen, Nitroflurbiprofen, Piroxicam, Tenoxicam, Phenylbutazon, Apazone, Nimesulid, Meloxicam; RS-57067;  
15 ABT-963; COX-189; NS-398; SD-8381; Celecoxib; Valdecoxib; Deracoxib; Rofecoxib; Etoricoxib; JTE-522, 34) und Mischungen derselben.
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}-  
20 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 pharmakologisch annehmbares Salz derselben und/oder ein Enantiomer davon ist.
- 25 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der die Komponente (a) Meloxicam, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und/oder Diclofenac oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon ist (sind) 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-  
30 {{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-di-

methylphenoxy]essigsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben ist.

- 5 5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, die etwa 0,5 mg bis 500 mg der Komponente (a) und etwa 10 mg bis etwa 750 mg der 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.
- 10 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.
- 15 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).
- 20 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  
25 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.

- 5 14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Blasenfunktionsstörungen ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Harninkontinenz, Dranginkontinez, Stressinkontinenz, Mischinkontinenz, anderen Formen von Harninkontinenz und/oder hyperaktiver Blase.
- 10 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 Benhandlungen von Blasenfunktionsstörungen nach einem der Ansprüche 13 oder 14.
- 15 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 20 einem der Ansprüche 1 bis 12 an den Säuger umfasst.
- 25 17. Methode nach Anspruch 16, wobei die Blasenfunktionsstörungen ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Harninkontinenz, Dranginkontinez, Stressinkontinenz, Mischinkontinenz, anderen Formen von Harninkontinenz und/oder hyperaktiver Blase.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012896

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/222 A61K31/216 A61K31/5415 A61K31/192 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, Y	EP 1 424 079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2 June 2004 (2004-06-02) claims 1-3	1-17
P, Y	WO 03/103650 A (GRUENENTHAL GMBH; HOLENZ, JOERG; BUSCHMANN, HELMUT) 18 December 2003 (2003-12-18) claims 1,19	1-17
Y	EP 1 095 932 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2 May 2001 (2001-05-02) page 2, paragraph 11 - paragraph 12	1-17
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C  Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search <b>9 June 2005</b>	Date of mailing of the international search report <b>17/06/2005</b>
---	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Bonzano, C</b>
---	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012896

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TANAKA N ET AL: "Relationship between stereochemistry and the 'beta!3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 46, no. 1, 2 January 2003 (2003-01-02), pages 105-112, XP002275762 ISSN: 0022-2623 table 1	1-17
Y	----- WO 98/11888 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 26 March 1998 (1998-03-26) claim 3	1-17
Y	----- WO 01/15681 A (GRUENENTHAL GMBH; ZIEGLER, IRIS; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES) 8 March 2001 (2001-03-08) claims 1,5,19	1-17
X	----- EP 0 321 613 A (BRISTOL-MYERS COMPANY) 28 June 1989 (1989-06-28) page 2, paragraph 2 tables I,II page 5; example 3 claims 1-4	1,2,6-12
X	----- EP 0 248 150 A (BRISTOL-MYERS COMPANY; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9 December 1987 (1987-12-09) table IV claim 1	1,2,6-12
X	----- US 5 260 333 A (LUKACSKO ET AL) 9 November 1993 (1993-11-09) claim 1 example 3	1,2,6-12
X	----- US 5 043 358 A (LUKACSKO ET AL) 27 August 1991 (1991-08-27) column 10; table III	1,2,6-12
X	----- ANTHONY ANDREW ET AL: "The beta-3-adrenoceptor agonist CL316243 prevents indomethacin-induced jejunal ulceration in the rat by reversing early villous shortening" JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 179, no. 3, 1996, pages 340-346, XP008048318 ISSN: 0022-3417 page 340, column 2	1,2,6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/012896

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1424079	A	02-06-2004	EP 1424079 A1	02-06-2004
			AU 2003285312 A1	18-06-2004
			AU 2003289854 A1	18-06-2004
			WO 2004047830 A2	10-06-2004
			WO 2004047838 A2	10-06-2004
WO 03103650	A	18-12-2003	DE 10225315 A1	24-12-2003
			AU 2003238478 A1	22-12-2003
			WO 03103650 A1	18-12-2003
			EP 1509216 A1	02-03-2005
EP 1095932	A	02-05-2001	AT 267161 T	15-06-2004
			AU 771200 B2	18-03-2004
			AU 4397399 A	01-02-2000
			BR 9911871 A	27-03-2001
			CA 2336853 A1	20-01-2000
			DE 69917459 D1	24-06-2004
			DE 69917459 T2	12-05-2005
			EP 1095932 A1	02-05-2001
			HU 0103008 A2	28-12-2001
			IL 140498 A	20-06-2004
			NO 20010078 A	08-03-2001
			NZ 509203 A	28-03-2003
			US 6538152 B1	25-03-2003
			CN 1308603 A	15-08-2001
			CZ 20010073 A3	16-01-2002
			DK 1095932 T3	20-09-2004
			ES 2221390 T3	16-12-2004
			WO 0002846 A1	20-01-2000
			PL 345730 A1	02-01-2002
			PT 1095932 T	30-09-2004
TW 432040 B	01-05-2001			
ZA 200100135 A	10-12-2001			
WO 9811888	A	26-03-1998	AU 4421697 A	14-04-1998
			CA 2266070 A1	26-03-1998
			EP 0927034 A1	07-07-1999
			JP 2001502302 T	20-02-2001
			WO 9811888 A1	26-03-1998
ZA 9708427 A	18-06-1999			
WO 0115681	A	08-03-2001	DE 19940944 A1	15-03-2001
			AT 279186 T	15-10-2004
			AU 781058 B2	05-05-2005
			AU 6279800 A	26-03-2001
			AU 6699100 A	26-03-2001
			AU 7511600 A	26-03-2001
			BR 0013823 A	23-07-2002
			BR 0013825 A	23-07-2002
			BR 0013826 A	30-07-2002
			CA 2382098 A1	08-03-2001
			CA 2388560 A1	08-03-2001
			CA 2391832 A1	08-03-2001
			CN 1384739 A	11-12-2002
			CN 1384735 A	11-12-2002
			CN 1384740 A	11-12-2002
			CZ 20020671 A3	12-06-2002
			CZ 20020672 A3	12-06-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012896

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115681	A	CZ 20020673 A3	12-06-2002
		DE 50008261 D1	18-11-2004
		WO 0115681 A1	08-03-2001
		WO 0115683 A1	08-03-2001
		WO 0115667 A1	08-03-2001
		EP 1207866 A1	29-05-2002
		EP 1207867 A1	29-05-2002
		EP 1207858 A1	29-05-2002
		ES 2226886 T3	01-04-2005
		HU 0203204 A2	28-01-2003
		HU 0203623 A2	28-02-2003
		HU 0302086 A2	29-12-2003
		JP 2003511351 T	25-03-2003
		JP 2003508428 T	04-03-2003
		JP 2003508430 T	04-03-2003
		MX PA02002189 A	30-09-2002
		MX PA02002193 A	30-09-2002
		MX PA02002197 A	02-09-2002
		NO 20020939 A	22-04-2002
		NO 20020975 A	27-02-2002
		NO 20020976 A	20-03-2002
		NZ 517554 A	27-08-2004
		NZ 517559 A	27-08-2004
		NZ 517683 A	29-08-2003
		PL 354239 A1	29-12-2003
		PL 354264 A1	29-12-2003
		PL 354362 A1	12-01-2004
		RU 2240786 C2	27-11-2004
		SI 1207866 T1	28-02-2005
		SK 2362002 A3	02-07-2002
		SK 2372002 A3	06-08-2002
EP 0321613	A 28-06-1989	EP 0321613 A1	28-06-1989
		AU 601007 B2	30-08-1990
		AU 8299687 A	29-06-1989
		JP 1197439 A	09-08-1989
		JP 2586922 B2	05-03-1997
		ZA 8709575 A	21-06-1988
EP 0248150	A 09-12-1987	US 4965065 A	23-10-1990
		AT 78165 T	15-08-1992
		AU 594125 B2	01-03-1990
		AU 6969987 A	10-09-1987
		CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		US 5043358 A	27-08-1991
		ZA 8701516 A	24-02-1988
US 5260333	A 09-11-1993	CA 1303995 C	23-06-1992
US 5043358	A 27-08-1991	US 4965065 A	23-10-1990
		AT 78165 T	15-08-1992
		AU 594125 B2	01-03-1990
		AU 6969987 A	10-09-1987

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012896

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5043358	A	CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		JP 1104022 A	21-04-1989
		ZA 8701516 A	24-02-1988
-----			

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K31/222 A61K31/216 A61K31/5415 A61K31/192 A61K45/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	EP 1 424 079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2. Juni 2004 (2004-06-02) Ansprüche 1-3	1-17
P, Y	WO 03/103650 A (GRUENENTHAL GMBH; HOLENZ, JOERG; BUSCHMANN, HELMUT) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Ansprüche 1,19	1-17
Y	EP 1 095 932 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2. Mai 2001 (2001-05-02) Seite 2, Absatz 11 - Absatz 12	1-17
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
9. Juni 2005		17/06/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Bonzano, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TANAKA N ET AL: "Relationship between stereochemistry and the 'beta!3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 46, Nr. 1, 2. Januar 2003 (2003-01-02), Seiten 105-112, XP002275762 ISSN: 0022-2623 Tabelle 1	1-17
Y	----- WO 98/11888 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 26. März 1998 (1998-03-26) Anspruch 3	1-17
Y	----- WO 01/15681 A (GRUENTHAL GMBH; ZIEGLER, IRIS; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES) 8. März 2001 (2001-03-08) Ansprüche 1,5,19	1-17
X	----- EP 0 321 613 A (BRISTOL-MYERS COMPANY) 28. Juni 1989 (1989-06-28) Seite 2, Absatz 2 Tabellen I,II Seite 5; Beispiel 3 Ansprüche 1-4	1,2,6-12
X	----- EP 0 248 150 A (BRISTOL-MYERS COMPANY; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9. Dezember 1987 (1987-12-09) Tabelle IV Anspruch 1	1,2,6-12
X	----- US 5 260 333 A (LUKACSKO ET AL) 9. November 1993 (1993-11-09) Anspruch 1 Beispiel 3	1,2,6-12
X	----- US 5 043 358 A (LUKACSKO ET AL) 27. August 1991 (1991-08-27) Spalte 10; Tabelle III	1,2,6-12
X	----- ANTHONY ANDREW ET AL: "The beta-3-adrenoceptor agonist CL316243 prevents indomethacin-induced jejunal ulceration in the rat by reversing early villous shortening" JOURNAL OF PATHOLOGY, Bd. 179, Nr. 3, 1996, Seiten 340-346, XP008048318 ISSN: 0022-3417 Seite 340, Spalte 2	1,2,6-12

**INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1424079	A	02-06-2004	EP 1424079 A1	02-06-2004
			AU 2003285312 A1	18-06-2004
			AU 2003289854 A1	18-06-2004
			WO 2004047830 A2	10-06-2004
			WO 2004047838 A2	10-06-2004
WO 03103650	A	18-12-2003	DE 10225315 A1	24-12-2003
			AU 2003238478 A1	22-12-2003
			WO 03103650 A1	18-12-2003
			EP 1509216 A1	02-03-2005
EP 1095932	A	02-05-2001	AT 267161 T	15-06-2004
			AU 771200 B2	18-03-2004
			AU 4397399 A	01-02-2000
			BR 9911871 A	27-03-2001
			CA 2336853 A1	20-01-2000
			DE 69917459 D1	24-06-2004
			DE 69917459 T2	12-05-2005
			EP 1095932 A1	02-05-2001
			HU 0103008 A2	28-12-2001
			IL 140498 A	20-06-2004
			NO 20010078 A	08-03-2001
			NZ 509203 A	28-03-2003
			US 6538152 B1	25-03-2003
			CN 1308603 A	15-08-2001
			CZ 20010073 A3	16-01-2002
			DK 1095932 T3	20-09-2004
			ES 2221390 T3	16-12-2004
			WO 0002846 A1	20-01-2000
			PL 345730 A1	02-01-2002
			PT 1095932 T	30-09-2004
TW 432040 B	01-05-2001			
ZA 200100135 A	10-12-2001			
WO 9811888	A	26-03-1998	AU 4421697 A	14-04-1998
			CA 2266070 A1	26-03-1998
			EP 0927034 A1	07-07-1999
			JP 2001502302 T	20-02-2001
			WO 9811888 A1	26-03-1998
ZA 9708427 A	18-06-1999			
WO 0115681	A	08-03-2001	DE 19940944 A1	15-03-2001
			AT 279186 T	15-10-2004
			AU 781058 B2	05-05-2005
			AU 6279800 A	26-03-2001
			AU 6699100 A	26-03-2001
			AU 7511600 A	26-03-2001
			BR 0013823 A	23-07-2002
			BR 0013825 A	23-07-2002
			BR 0013826 A	30-07-2002
			CA 2382098 A1	08-03-2001
			CA 2388560 A1	08-03-2001
			CA 2391832 A1	08-03-2001
			CN 1384739 A	11-12-2002
			CN 1384735 A	11-12-2002
			CN 1384740 A	11-12-2002
			CZ 20020671 A3	12-06-2002
			CZ 20020672 A3	12-06-2002

**INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP2004/012896**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung			
WO 0115681	A	CZ 20020673	A3 12-06-2002			
		DE 50008261	D1 18-11-2004			
		WO 0115681	A1 08-03-2001			
		WO 0115683	A1 08-03-2001			
		WO 0115667	A1 08-03-2001			
		EP 1207866	A1 29-05-2002			
		EP 1207867	A1 29-05-2002			
		EP 1207858	A1 29-05-2002			
		ES 2226886	T3 01-04-2005			
		HU 0203204	A2 28-01-2003			
		HU 0203623	A2 28-02-2003			
		HU 0302086	A2 29-12-2003			
		JP 2003511351	T 25-03-2003			
		JP 2003508428	T 04-03-2003			
		JP 2003508430	T 04-03-2003			
		MX PA02002189	A 30-09-2002			
		MX PA02002193	A 30-09-2002			
		MX PA02002197	A 02-09-2002			
		NO 20020939	A 22-04-2002			
		NO 20020975	A 27-02-2002			
		NO 20020976	A 20-03-2002			
		NZ 517554	A 27-08-2004			
		NZ 517559	A 27-08-2004			
		NZ 517683	A 29-08-2003			
		PL 354239	A1 29-12-2003			
		PL 354264	A1 29-12-2003			
		PL 354362	A1 12-01-2004			
		RU 2240786	C2 27-11-2004			
		SI 1207866	T1 28-02-2005			
		SK 2362002	A3 02-07-2002			
		SK 2372002	A3 06-08-2002			
		-----				
		EP 0321613	A	28-06-1989	EP 0321613	A1 28-06-1989
					AU 601007	B2 30-08-1990
AU 8299687	A 29-06-1989					
JP 1197439	A 09-08-1989					
JP 2586922	B2 05-03-1997					
ZA 8709575	A 21-06-1988					
-----						
EP 0248150	A	09-12-1987	US 4965065	A 23-10-1990		
			AT 78165	T 15-08-1992		
			AU 594125	B2 01-03-1990		
			AU 6969987	A 10-09-1987		
			CA 1309662	C 03-11-1992		
			DE 3780361	D1 20-08-1992		
			DE 3780361	T2 17-12-1992		
			EP 0248150	A1 09-12-1987		
			ES 2042511	T3 16-12-1993		
			GR 3005208	T3 24-05-1993		
			US 5043358	A 27-08-1991		
			ZA 8701516	A 24-02-1988		
			-----			
US 5260333	A	09-11-1993	CA 1303995	C 23-06-1992		
-----						
US 5043358	A	27-08-1991	US 4965065	A 23-10-1990		
			AT 78165	T 15-08-1992		
			AU 594125	B2 01-03-1990		
			AU 6969987	A 10-09-1987		
			AU 6969987	A 10-09-1987		

**INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5043358	A	CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		JP 1104022 A	21-04-1989
		ZA 8701516 A	24-02-1988
-----			