ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

2306/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00009234 00000001 Folios: 39
Fecha (AMD): 2000-04-18 15:53:28
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: [redacted]
Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea - Suiza, solicitante de la patente de la referencia, [redacted] No. 383 dè 16 de marzo de 2000, relacionado con el concepto técnico 377 del 2 de marzo de 2000, me permito manifestar lo siguiente:

1. El título de la presente invención quedará del siguiente tenor para todos los efectos:

   "COMBINACIONES DE UN AGONISTA DE BETA-2 (FORMOTEROL O UNA SAL O UN SOLVATO DE ESTE) Y UN ESTEROIDE USADAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS U OBSTRUCTIVAS DE LAS VIAS AEREAS".

2. Acompaño nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se reflejan las correcciones hechas al mismo, basándose en las objeciones hechas por el examinador.

3. Acompaño nuevo extracto para publicación, así como las tarjetas de archivo temático y de propietarios debidamente diligenciadas.

4. Anexo al presente memorial la copia certificada de la solicitud de patente No. 9903759.0 presentada en Gran Bretaña el día 18 de febrero de 1999, sobre la cual se reivindicó prioridad para el presente caso, con la traducción de las partes pertinentes

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así me acojo al plazo de prórroga establecido en el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión de Acuerdo de Cartagena y atentamente solicito que se me indique cuales son los requisitos faltantes. En caso de que la anterior respuesta no se adecue técnica o jurídicamente al requerimiento, solicito atentamente que ese despacho proceda de conformidad con lo indicado en la Circular Interna No. 001 del 13 de febrero de 1997 expedida por la Delegatura para la Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio y que de conformidad con lo indicado en los artículos 3°., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
ABOGADOS

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención que antecede, se considera como una novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y (B) propionato de fluticasona.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) y (B), junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde (A) es fumarato de formoterol.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el fumarato de formoterol está en la forma de su dihidrato.

5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual está en una forma inhalable.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, la cual es una composición atomizable.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, la cual es un aerosol que comprende una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propelente.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, la cual es una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, la cual es un polvo seco que comprende (A) y (B) finamente divididos, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma finamente dividida.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde está presente el vehículo y es un sacárido.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el vehículo es lactosa.

12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde (A) y/o (B) tiene un diámetro de partículas promedio de hasta 10 micras.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción en peso de (A) a (B) es de 3:1 a 1:3000.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la proporción es de 1:5 a 1:50.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la proporción es de 1:10 a 1:25.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un polvo seco en cápsulas, conteniendo cada cápsula de 3 a 36 microgramos de (A) como dihidrato de fumarato de formoterol, de 25 a 500 microgramos de (B), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad para llevar el peso total del polvo seco hasta entre 5 miligramos y 50 miligramos.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un polvo seco que comprende, en peso, de 3 a 36 partes de (A) como dihidrato de fumarato de formoterol, de 25 a 500 partes de (B), y de 2464 a 24972 partes de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

19. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, usada para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Una composición farmacéutica, la cual comprende (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y (B) propionato de fluticasona, adecuada para utilizarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas.

* * * * *

4-2382-101 CO 50

The Patent Office

INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed R. Mahoney

Dated 22 December 1999

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)



The Patent Office

1/77

19[illegible]99 [illegible]26663-[illegible]00524
P01/7700 0.00 - [illegible]03759.0

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1.	Your reference	GB Case 4-30827/P1/HO 14
2.	Patent application number *(The Patent Office will fill in this part)*	9903759.0
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*	NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND
	Patent ADP number *(if you know it)*	7125687002
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND
4.	Title of invention	Organic Compounds
5.	Name of your agent *(If you have one)*	
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent *(including the postcode)*	B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH
	Patents ADP number *(if you know it)*	1800001

6.	If you are declaring priority from one ore more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number	Country	Priority application number *(if you know it)*	Date of filing (day/month/year)

7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)

8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? *(Answer 'Yes' if:*	Yes
	a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or	
	b) there is an inventor who is not named as an applicant, or	
	c) any named applicant is a corporate body.	
	(see note (d))	

8

Patents Form 1/77

9.	Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document	
	Continuation sheets of this form	
	Description	6
	Claim(s)	2
	Abstract	
	Drawing(s)	
10.	If you are also filing any of the following, state how many against each item.	
	Priority documents	
	Translations of priority documents	
	Statement of inventorship and right to grant of a patent *(Patents Form 7/77)*	
	Request for preliminary examination and search *(Patents Form 9/77)*	One
	Request for substantive examination *(Patents Form 10/77)*	
	Any other documents *(please specify)*	
11.	I/We request the grant of a patent on the basis of this application	
	Signature	Date
	B.A. Yorke & Co.	18.2.99
12.	Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom	**MRS E CHEETHAM - 0181 560 5847**

Warning

After an application for a patent has been filed. the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the united Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

a) *If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.*

b) *Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.*

c) *If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.*

d) *Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.*

e) *For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.*

Organic Compounds

This invention relates to organic compounds, particularly to organic compounds in a combined preparation for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

Formoterol,N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino)-ethyl)phenyl]formamide, particularly in the form of its fumarate salt, is a bronchodilator used in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases. Fluticasone propionate, S-fluoromethyl 6α,9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate, an anti-inflammatory corticosteroid, is described in US4335121. It has now surprisingly been found that a synergistic therapeutic benefit in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases can be obtained by combination therapy using formoterol, or a salt or solvate thereof, and fluticasone propionate. For instance, it is possible using this combination therapy to reduce the dosages required for a given therapeutic effect considerably compared with those required using treatment with formoterol or fluticasone propionate alone, thereby minimising possibly undesirable side effects.

In one aspect, the present invention provides a medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and (B) fluticasone propionate, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

In another aspect, the present invention provides a method of treating an inflammatory or obstructive airways disease which comprises administering to a subject in need of such treatment effective amounts of (A) and (B) as hereinbefore defined.

In a further aspect, the present invention provides a phamaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B) as hereinbefore defined, optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides (A) and (B) as hereinbefore defined for use in combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

The invention further provides the use of (A) as hereinbefore defined or (B) as hereinbefore defined in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

The present invention still further provides the use of (A) and (B) as hereinbefore defined for the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

Pharmaceutically acceptable salts of formoterol include, for example, salts of inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and phosphoric acids, and organic acids such as fumaric, maleic, acetic, lactic, citric, tartaric, ascorbic, succinic, glutaric, gluconic, tricarballylic, oleic, benzoic, p-methoxybenzoic, salicylic, o- and p-hydoxybenzoic, p-chlorobenzoic, methanesulfonic, p-toluenesulfonic and 3-hydroxy-2-naphthalene carboxylic acids.

Component (A) may be in any isomeric form or mixture of isomeric forms, for example a pure enantiomer, a mixture of enantiomers, a racemate or a mixture thereof. It may be in the form of a solvate, for example a hydrate, thereof, for example as described in US3994974 or US5684199, and may be present in a particular crystalline form, for example as described in WO95/05805. Preferably, component (A) is formoterol fumarate, especially in the form of the dihydrate.

Administration of the medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described, i.e. with (A) and (B) in admixture or separate, is preferably by inhalation, i.e. (A) and (B) or the mixture thereof are in inhalable form. The inhalable form of the medicament i.e. of (A) and/or (B) may be, for example, an atomizable composition such as an aerosol comprising the active ingredient, i.e. (A) and (B) separately or in admixture, in solution or dispersion in a propellant, or a nebulizable composition comprising a dispersion of the active ingredient in an aqueous, organic or aqueous/organic medium. For example, the inhalable form of the medicament may be an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant. In another example, the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of

(A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium, or a combination of a dispersion of (A) in such a medium with a dispersion of (B) in such a medium.

An aerosol composition suitable for use as the inhalable form of the medicament may comprise the active ingredient in solution or dispersion in a propellant, which may be chosen from any of the propellants known in the art. Suitable such propellants include hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane or mixtures of two or more such hydrocarbons, and halogen-substituted hydrocarbons, for example fluorine-substituted methanes, ethanes, propanes, butanes, cyclopropanes or cyclobutanes, particularly 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134a) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA227), or mixtures of two or more such halogen-substituted hydrocarbons. Where the active ingredient is present in suspension in the propellant, i.e. where it is present in particulate form dispersed in the propellant, the aerosol composition may also contain a lubricant and a surfactant, which may be chosen from those lubricants and surfactants known in the art. Other suitable aerosol compositions include surfactant-free or substantially surfactant-free aerosol compositions. The aerosol composition may contain up to about 5% by weight, for example 0.002 to 5%, 0.01 to 3%, 0.015 to 2%, 0.1 to 2%, 0.5 to 2% or 0.5 to 1%, by weight of the active ingredient, based on the weight of the propellant. Where present, the lubricant and surfactant may be in an amount up to 5% and 0.5% respectively by weight of the aerosol composition. The aerosol composition may also contain ethanol as co-solvent in an amount up to 30% by weight of the composition, particularly for administration from a pressurised metered dose inhalation device.

In another embodiment of the invention, the inhalable form is a dry powder, i.e. (A) and/or (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with a finely divided pharmaceutically acceptable carrier, which may be chosen from materials known as carriers in dry powder inhalation compositions, for example saccharides, including monosaccharides, disaccharides and polysaccharides such as arabinose, glucose, fructose, ribose, mannose, sucrose, trehalose, lactose, maltose, starches or dextran. An especially preferred carrier is lactose. The dry powder may be in capsules of gelatin or plastic, or in blisters, for use in a dry powder inhalation device, preferably in dosage units of 1 μg to 560 μg of the active ingredient. Alternatively, the dry powder may be contained as a reservoir in a multi-dose dry powder inhalation device.

In the finely divided particulate form of the medicament, and in the aerosol composition where the active ingredient is present in particulate form, the active ingredient may have an

average particle diameter of up to about 10 μm, for example 0.1 to 5 μm, preferably 1 to 5 μm. The particle size of the active ingredient, and that of a solid carrier where present in dry powder compositions, can be reduced to the desired level by conventional methods, for example by grinding in an air-jet mill, ball mill or vibrator mill, microprecipitation, spray-drying, lyophilisation or recrystallisation from supercritical media.

The inhalable medicament may be administered using an inhalation device suitable for the inhalable form, such devices being well known in the art. Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical product comprising a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described in association with one or more inhalation devices. In a further aspect, the invention provides an inhalation device, or a pack of two or more inhalation devices, containing a medicament or pharmaceutical composition as hereinbefore described in inhalable form as hereinbefore described.

Where the inhalable form of the active ingredient is an aerosol composition, the inhalation device may be an aerosol vial provided with a valve adapted to deliver a metered dose, such as 10 to 100 μl, e.g. 25 to 50 μl, of the composition, i.e. a device known as a metered dose inhaler. Suitable such aerosol vials and procedures for containing within them aerosol compositions under pressure are well known to those skilled in the art of inhalation therapy. For example, an aerosol composition may be administered from a coated can, for example as described in EP-A-0642992. Where the inhalable form of the active ingredient is a nebulizable aqueous, organic or aqueous/organic dispersion, the inhalation device may be a known nebulizer, for example a conventional pneumatic nebulizer such as an airjet nebulizer, or an ultrasonic nebulizer, which may contain, for example, from 1 to 50 ml, commonly 1 to 10 ml, of the dispersion; or a hand-held nebulizer, for example an electronically controlled device such as an AERx (ex Aradigm, US) or a mechanical device such as a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizer which allows much smaller nebulized volumes, e.g. 10 to 100 μl, than conventional nebulizers. Where the inhalable form of the active ingredient is the finely divided particulate form, the inhalation device may be, for example, a dry powder inhalation device adapted to deliver dry powder from a capsule or blister containing a dosage unit of the dry powder or a multidose dry powder inhalation (MDPI) device adapted to deliver, for example, 5-25 mg of dry powder per actuation. Suitable such dry powder inhalation devices are well known. For example, a suitable device for delivery of dry powder in encapsulated form is that described in US3991761, while a suitable MDPI device is that described in WO97/20589.

The weight ratio of formoterol, or salt or solvate thereof, to fluticasone propionate may be, in general, from 3:1 to 1:3000, for example from 2:1 to 1:2000, from 1:1 to 1: 1000, from 1:2 to 1:500 or from 1:5 to 1:50. More usually, this ratio is from1:10 to 1 to 1:25, for example from 1:10 to 1:20. The two drugs may be administered separately in the same ratio. Specific examples of this ratio, to the nearest whole number, include 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24 and 1:25.

A suitable daily dose of formoterol, or salt or solvate thereof, for inhalation may be from 1 to 60 μg, for example from 3 to 50 μg, preferably from 6 to 48 μg, for instance from 6 to 24 μg. A suitable daily dose of fluticasone propionate for inhalation may be from 25 to 3000 μg, for example from 25 to 2000μg, from 50 to 2000μg, preferably from 100 to 1000 μg, for instance from 200 to 1000 μg or from 200 to 500 μg .The precise dose used will of course depend on the condition to be treated, the patient and the efficiency of the inhalation device.

In accordance with the above, the invention also provides a pharmaceutical kit comprising (A) and (B) as hereinbefore defined in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts. Such a kit suitably further comprises one or more inhalation devices for administration of (A) and (B).

Treatment of inflammatory or obstructive airways diseases in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic treatment. Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g. of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g. of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvement in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e. therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, for example anti-inflammatory (e.g. corticosteroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may in

particular be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognised asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterised by asthma attack, e.g. between the hours of about 4 to 6 am, i.e. at a time normally substantially distant form any previously administered symptomatic asthma therapy.

Other inflammatory or obstructive airways diseases and conditions to which the present invention is applicable include adult respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary or airways disease (COPD or COAD), including chronic bronchitis and emphysema, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular other inhaled drug therapy. Further inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by airways obstruction, whether chronic or acute, and occasioned by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis, including, for example, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis and byssinosis.

The invention is illustrated by the following Examples.

Example 1 - Aerosol Composition for Metered Dose Inhaler

Ingredient	% by weight
Formoterol fumarate dihydrate	0.012
Fluticasone propionate	0.250
Ethanol (absolute)	2.500
HFA 227	60.768
HFA134a	36.470

Example 2 - Dry Powder

Ingredient	% by weight
Formoterol fumarate dihydrate	0.048
Fluticasone propionate	1.000
Lactose monohydrate	98.952

Claims

1. A medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and (B) fluticasone propionate, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

2. A medicament according to claim 1 which is a phamaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B), optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier.

3. A medicament according to claim 1 or 2, which is in inhalable form.

4. A medicament according to claim 3, in which (A) and/or (B) are present in an atomizable composition.

5. A medicament according to claim 4, in which the inhalable form is an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant, or a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant.

6. A medicament according to claim 4, in which the inhalable form is a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium or a combination of a dispersion of (A) in said medium with a dispersion of (B) in said medium.

7. A medicament according to claim 3, in which (A) and/or (B) are present in a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier in finely divided form.

8. A medicament according to any one of the preceding claims, in which the weight ratio of (A) to (B) is from 3:1 to 1:3000.

9. A medicament according to claim 8, in which said ratio is from 1:10 to 1:25.

12

10. The use of (A) as defined in claim 1 or (B) as defined in claim 1 in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

11. The use of (A) and (B) as defined in claim 1 for the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

(Emblema) (Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
Gales del Sur
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras

"sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 22 de diciembre de 1999.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

Forma de Patentes 1/77 3

1/77

19-FEB-99 E226663-1 00524----------

P01/7700 0.00 - 9903759.0

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

18 DE FEBRERO DE 1999

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

---

1. Su referencia: GB Caso: 4-30827/P1/HO 14

Forma de Patentes 1/77 4

---

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

9903759.0

---

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante *(subraye todos los apellidos)*:

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes *(si lo conoce)*:

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

---

4. Título de la invención:

Compuestos Orgánicos

---

5. Nombre de su agente *(si tiene alguno)*:

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia *(incluyendo el código postal)*:

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes *(si lo conoce)*:

1800001

---

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y *(si lo conoce)* cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad *(si lo sabe)*: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? *(Conteste "Sí" en el caso de que:*

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó

b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó

c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

---

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	6
Reivindicaciones	2
Resumen	--
Dibujo(s)	--

---

10. Si también está presentando cualquiera de los

siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad: --

Traducción de documentos de prioridad: -

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente *(Forma de Patentes 7/77)*: --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda *(Forma de Patentes 9/77)*: Una

Solicitud de examen sustantivo *(Forma de Patentes 10/77)*: --

Cualesquiera otros documentos *(por favor especifique)*: --

---

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.
(Firmado)

Fecha: 18 de febrero de 1999

---

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM
0181 560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

a) *Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.*

b) *Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.*

c) *Si no hay suficiente espacio para todos los detalles*

pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.

d) *Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.*

e) *Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.*

Compuestos Orgánicos

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, particularmente a compuestos orgánicos en una preparación combinada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas.

El formoterol, N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)-etil)fenil]formamida, particularmente en la forma de su sal de fumarato, es un broncodilatador utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas. El propionato de fluticasona, 6α,9α-difluoro-11ß-hidroxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxiandrosta-1,4-dien-17ß-carbotioato de S-fluorometilo, un corticosteroide anti-inflamatorio, se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US4335121. De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que se puede obtener un beneficio terapéutico inesperado significativo, particularmente un beneficio terapéutico sinérgico, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas, mediante la utilización de una composición que contenga formoterol, o una sal o solvato del mismo, y propionato de fluticasona. Por ejemplo, es posible utilizar esta composición para reducir las dosificaciones de propionato de fluticasona requeridas para un efecto terapéutico dado, considerablemente comparadas con aquellas requeridas utilizando el tratamiento con propionato de fluticasona solamen-

te, minimizando de esta manera los efectos secundarios posiblemente indeseables.

En un aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que contiene, por separado o juntos, (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y (B) propionato de fluticasona, para administración simultánea, en secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, cantidades efectivas de (A) y (B), como se definieron anteriormente en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) y (B) como se definieron anteriormente en la presente, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona (A) y (B) como se definieron anteriormente en la presente, para utilizarse en una terapia de combinación mediante administración simultánea, en secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

La invención proporciona además el uso de (A) como se definió anteriormente en la presente, o de (B) como se definió

anteriormente en la presente, en la preparación de un medicamento para terapia de combinación mediante administración simultánea, en secuencia, o separada de (A) y (B), en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

La presente invención proporciona todavía además el uso de (A) y (B) como se definieron anteriormente en la presente, para la preparación de un medicamento para terapia de combinación mediante administración simultánea, en secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácidos fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metansulfónico, p-toluensulfónico, y 3-hidroxi-2-naftalencarboxílico.

El componente (A) puede estar en cualquier forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato, o una mezcla de los mismos. Puede estar en la forma de un solvato, por ejemplo un hidrato del mismo, por ejemplo como se describe en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US3994974 ó US5684199, y puede estar presente en una forma cristalina

particular, por ejemplo como se describe en la Publicación Internacional Número WO95/05805. De preferencia, el componente (A) es fumarato de formoterol, especialmente en la forma del dihidrato.

La administración del medicamento o de la composición farmacéutica como se describe anteriormente en la presente, es decir, con (A) y (B) mezclados o separados, es de preferencia mediante inhalación, es decir, (A) y (B), o la mezcla de los mismos, están en una forma inhalable. La forma inhalable del medicamento, es decir, de (A) y/o (B) puede ser, por ejemplo, una composición atomizable, tal como un aerosol que comprenda al ingrediente activo, es decir (A) y (B) por separado o mezclados, en solución o dispersión en un propelente, o una composición nebulizable que comprenda una dispersión del ingrediente activo en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico. Por ejemplo, la forma inhalable del medicamento puede ser un aerosol que comprenda una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propelente, o una combinación de un aerosol que contenga (A) en solución o dispersión en un propelente, con un aerosol que contenga (B) en solución o dispersión en un propelente. En otro ejemplo, la forma inhalable es una composición nebulizable que comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico, o una combinación de una dispersión de (A) en dicho medio, con una dispersión de (B) en dicho medio.

Una composición en aerosol adecuada para utilizarse

como la forma inhalable del medicamento puede comprender al ingrediente activo en solución o dispersión en un propelente, el cual se puede seleccionar a partir de cualquiera de los propelentes conocidos en la materia. Los propelentes adecuados incluyen hidrocarburos, tales como propano normal, butano normal, o isobutano, o mezclas de dos o más de estos hidrocarburos, e hidrocarburos sustituidos por halógeno, por ejemplo metanos, etanos, propanos, butanos, ciclopropanos, o ciclobutanos sustituidos por flúor, particularmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227), o mezclas de dos o más de estos hidrocarburos sustituidos por halógeno. Cuando el ingrediente activo está presente en suspensión en el propelente, es decir, cuando está presente en una forma de partículas dispersadas en el propelente, la composición en aerosol también puede contener un lubricante y un tensoactivo, que se pueden seleccionar a partir de los lubricantes y tensoactivos conocidos en la técnica. Otras composiciones en aerosol adecuadas incluyen composiciones en aerosol exentas de tensoactivo o sustancialmente exentas de tensoactivo. La composición en aerosol puede contener hasta aproximadamente el 5 por ciento en peso, por ejemplo del 0.002 al 5 por ciento, del 0.01 al 3 por ciento, del 0.015 al 2 por ciento, del 0.1 al 2 por ciento, del 0.5 al 2 por ciento, o del 0.5 al 1 por ciento en peso del ingrediente activo, basándose en el peso del propelente. Cuando están presentes, el lubricante y el tensoactivo pueden estar en

una cantidad de hasta el 5 por ciento y el 0.5 por ciento, respectivamente, en peso de la composición en aerosol. La composición en aerosol también puede contener etanol como un co-solvente, en una cantidad hasta del 30 por ciento en peso de la composición, particularmente para administrarse desde un dispositivo de inhalación de dosis medida presurizado.

En otra modalidad de la invención, la forma inhalable es una forma seca, es decir, (A) y/o (B) están presentes en un polvo seco que comprende (A) y/o (B) finamente divididos, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable finamente dividido, el cual se puede seleccionar a partir de los materiales conocidos como vehículos en las composiciones de inhalación de polvo, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, o dextrano. Un vehículo especialmente preferido es lactosa. El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o de plástico, o en ampollas, para utilizarse en un dispositivo de inhalación de polvo seco, de preferencia en unidades de dosificación de 1 microgramo a 560 microgramos del ingrediente activo. De una manera alternativa, el polvo seco puede estar contenido como un depósito de un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis.

En la forma de partículas finamente divididas del medicamento, y en la composición en aerosol en donde el ingre-

diente activo está presente en una forma de partículas, el ingrediente activo puede tener un diámetro de partículas promedio de hasta aproximadamente 10 micras, por ejemplo de 0.1 a 5 micras, de preferencia de 1 a 5 micras. El tamaño de partículas del ingrediente activo, y aquél de un vehículo sólido, cuando está presente en las composiciones de polvo seco, se puede reducir hasta el nivel deseado mediante método convencionales, por ejemplo mediante molienda en un molino de chorro de aire, molino de bolas, o molino vibrador, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización, o recristalización a partir de un medio supercrítico.

El medicamento inhalable se puede administrar utilizando un dispositivo de inhalación adecuado para la forma inhalable, siendo estos dispositivos bien conocidos en la materia. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende un medicamento o una composición farmacéutica como se describieron anteriormente en la presente, en una forma inhalable como se describió anteriormente en la presente, en asociación con uno o más dispositivos de inhalación. En un aspecto adicional, la invención proporciona un dispositivo de inhalación, o un paquete de dos o más dispositivos de inhalación, que contiene un medicamento o una composición farmacéutica como se describieron anteriormente en la presente, en una forma inhalable como se describió anteriormente en la presente.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un frasco de aerosol provisto con una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como de 10 a 100 microlitros, por ejemplo de 25 a 50 microlitros de la composición, es decir, un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Los frascos de aerosol y los procedimientos adecuados para contener adentro de ellos las composiciones en aerosol bajo presión, son bien conocidos por los expertos en la técnica de la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar desde una lata recubierta, por ejemplo como se describe en la Patente Europea Número EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa, orgánica, o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional, tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, el cual puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mililitros, comúnmente de 1 a 10 mililitros de la dispersión; o un nebulizador manual, por ejemplo un dispositivo electrónicamente controlado, tal como un AERx (ex Aradigm, EUA), o un dispositivo mecánico, tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim), el cual permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo de 10 a 100 microlitros, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma en partículas

finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o ampolla que contenga una unidad de dosificación del polvo seco, o un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, de 5 a 25 miligramos de polvo seco por accionamiento. Los dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados son bien conocidos. Por ejemplo, un dispositivo adecuado para suministrar polvo seco en una forma encapsulada, es el descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US3991761, mientras que un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis adecuado es el descrito en la Publicación Internacional Número WO97/20589.

La proporción en peso de formoterol, o la sal o solvato del mismo, al propionato de fluticasona, puede ser, en general, de 3:1 a 1:3000, por ejemplo de 2:1 a 1:2000, de 1:1 a 1:1000, de 1:2 a 1:500, o de 1:5 a 1:50. Más usualmente, esta proporción es de 1:10 a 1 a 1:25, por ejemplo de 1:10 a 1:20. Los dos fármacos se pueden administrar por separado en la misma proporción. Los ejemplos específicos de esta proporción, hasta el número entero más cercano, incluyen 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, y 1:25.

Una dosis diaria adecuada de formoterol, o sal o solvato del mismo, para inhalación, puede ser de 1 a 60 microgramos, por ejemplo de 3 a 50 microgramos, de preferencia de 6 a

48 microgramos, por ejemplo de 6 a 24 microgramos. Una dosis diaria adecuada de propionato de fluticasona para inhalación puede ser de 25 a 3000 microgramos, por ejemplo de 25 a 2000 microgramos, de 50 a 2000 microgramos, de preferencia de 100 a 1000 microgramos, por ejemplo de 200 a 1000 microgramos, o de 200 a 500 microgramos. La dosis precisa utilizada, por supuesto, dependerá de la condición que se vaya a tratar, del paciente, y de la eficiencia del dispositivo de inhalación.

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un estuche farmacéutico que comprende (A) y (B) como se definieron anteriormente en la presente, en formas de dosificación unitaria separadas, siendo estas formas adecuadas para la administración de (A) y (B) en cantidades efectivas. Este estuche comprende además adecuadamente uno o más dispositivos de inhalación para la administración de (A) y (B).

El tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas de acuerdo con la invención, puede ser un tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o genéticos, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica). También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo, y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una

categoría de paciente establecida de gran preocupación médica, y ahora con frecuencia identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducidas del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías aéreas. Además, se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede notarse en particular en los sujetos susceptibles al "sumergimiento matutino". El "sumergimiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común para un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 a.m., es decir, en un tiempo normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas y condiciones a las que es aplicable la presente invención incluyen, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías aéreas (COPD ó COAD), incluyendo bronquitis crónica y

enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías aéreas a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con un fármaco inhalado. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas adicionales a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías aéreas, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o genéticos, incluyendo, por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1 - Composición en Aerosol para Inhalador de Dosis Medida

Ingrediente	% en peso
Dihidrato de fumarato de formoterol	0.012
Propionato de fluticasona	0.250
Etanol (absoluto)	2.500
HFA 227	60.768
HFA 134a	36.470

Ejemplo 2 - Polvo Seco

Ingrediente	% en peso
Dihidrato de fumarato de formoterol	0.048
Propionato de fluticasona	1.000
Monohidrato de lactosa	98.952

Reivindicaciones

1. Un medicamento que contiene, por separado o juntos, (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y (B) propionato de fluticasona, para administración simultánea, en secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

2. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es una composición farmacéutica que comprende una mezcla de cantidades efectivas de (A) y (B), opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, el cual está en una forma inhalable.

4. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual (A) y/o (B) están presentes en una composición atomizable.

5. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual la forma inhalable es un aerosol que comprende una mezcla de (A) y (B) en solución o dispersión en un propelente, o una combinación de un aerosol que contiene (A) en solución o dispersión en un propelente, con un aerosol que contiene (B) en solución o dispersión en un propelente.

6. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual la forma inhalable es una composición nebulizable que

comprende una dispersión de (A) y (B) en un medio acuoso, orgánico, o acuoso/orgánico, o una combinación de una dispersión de (A) en dicho medio, con una dispersión de (B) en dicho medio.

7. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual (A) y/o (B) están presentes en un polvo seco que comprende (A) y/o (B) finamente divididos, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma finamente dividida.

8. Un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción en peso de (A) a (B) es de 3:1 a 1:3000.

9. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la proporción es de 1:10 a 1:25.

10. El uso de (A) como se define en la reivindicación 1, o de (B) como se define en la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para terapia de combinación mediante administración simultánea, en secuencia, o separada de (A) y (B), en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

11. El uso de (A) y (B) como se definen en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para terapia de combinación mediante administración simultánea, en secuencia, o separada, en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D.F., y miembro de la Organización Mexicana de Traductores, A.C., con domicilio en Av. Clavería 224-205, Col. Clavería, México, D.F. 02080, Tels. 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma inglés que tuve a la vista.

México, D.F., 8 de febrero de 2000.

Ana Elena Ferrer Ramírez

Se retiraron folios 81, 82 y 83 correspondientes al extracto para publicación, tarjeta para clasificador temático y tarjeta de propietarios

Examinador técnico 202041

fecha 18 feb/02

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

80

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 84

Radicación no 00-9234

Concepto Técnico no 218 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/56

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [X]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
SI [ ]	NO [X]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
SI [X]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [X]	**NO [ ]**	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

1. Modifica título inicial de la invención por el consignado en el folio 44.
2. Anexa nuevo capítulo reivindicatorio, folios 46 a 48

EXAMINADOR TÉCNICO
202041

Bogotá D. C., 18 feb /02

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2002-03-416

Folio 85

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-09234**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	281
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en bogotá, D.C., a los

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 30-09-04 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 514 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 22-03-02 . El término hábil señalado por la ley expiró el 27-06-02 y SI__NO X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202041

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia