Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-24426

54. **TÍTULO** "Uso de inhibidores de CYP2D6 en terapias de combinación"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** Prov A61K 31/445 // 31/00

71. **SOLICITANTE** Pfizer Products inc

DOMICILIO Eastern Point Road, Estado de connecticut, Estados Unidos de America

74. **APODERADO** Carlos R Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Abril 4, 2000

202038

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-24426

54. **TITULO** USO DE INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACION.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/445 prov. || 31/00

71. **SOLICITANTE** PFIZER PRODUCTS INC.
Eastern Point Road, Estado de Connecticut

DOMICILIO Estados Unidos de América

74. **APODERADO** CARLOS R. OLARTE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** ABRIL 4, 2000

202038

(FORMA P 10)

S26

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

00 24426

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): RONALD SCOTT OBACH.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: USO DE INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACION.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Abril 7, 1999	60/128,136

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL:

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	[illegible]	[illegible]	[illegible]

C O N C E P T O

[illegible]	CONCEPTO	[illegible]
[illegible] SOLICITUDES	[illegible]	[illegible]

[illegible]

[illegible]PONSABLE ______________________

[illegible] ______________________

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Poder

4

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

NOTARIA UNICA DE ESTE CIRCULO
COMO NOTARIA HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA YANETH BUITRAGO BUITRAGO

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

5

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998

NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ELVIRA NAVARRO DE BAUTISTA

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

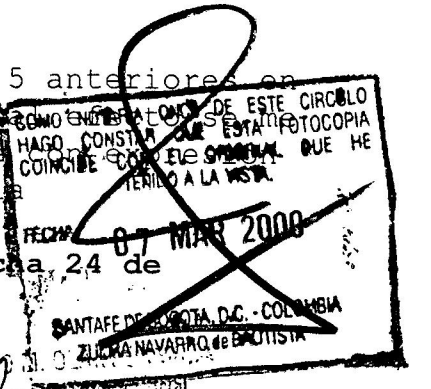
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que me fueron exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

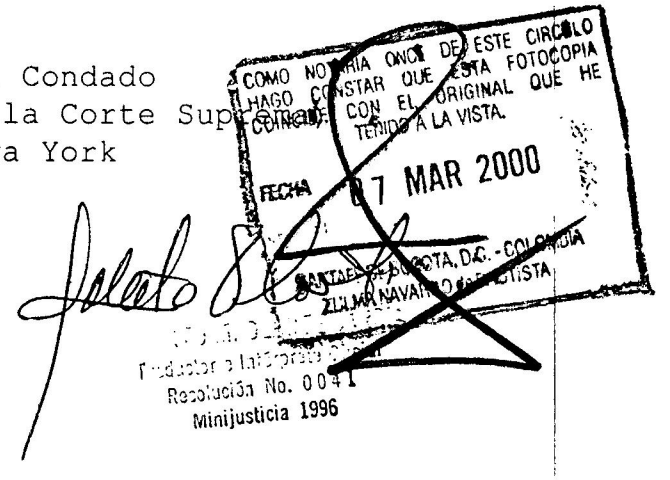
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1998 (8)
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 AM 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

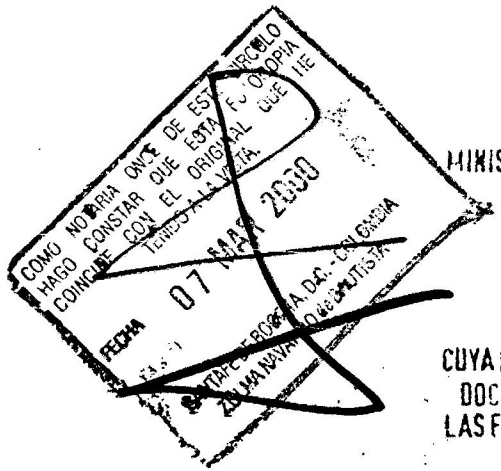
VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 148781

Federico Mejía Rojas
Cónsul de Colombia

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA.

FECHA 07 MAR 2000

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
PALOMA NAVARRO de LA VISTA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Q10

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK COUNTY 21320 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA.

FECHA 07 MAR 2000

SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
PAULINA NAVARRO de BAUTISTA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

11

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of **the State of Connecticut, United States of America,** located in **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America,** declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-
les, cambios de direccion. continua atras
a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

COUNTY CLERK

COMO NOTARIA DE ESPAÑA, CIRCULO DE FOTOCOPIA HAGO CONSTAR QUE HE COTEJADO LA PRESENTE FOTOCOPIA CON EL ORIGINAL QUE COINCIDE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 0 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
CELMA NAVARRO de [illegible]

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre/1997

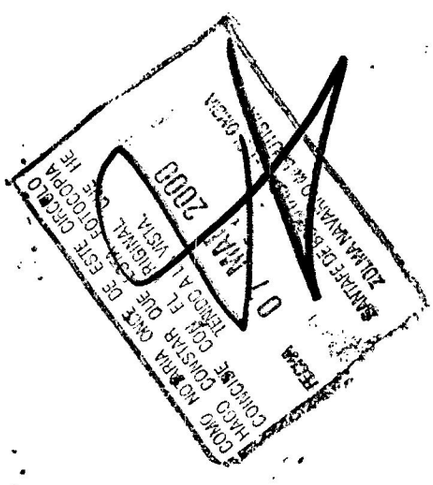
State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October 1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

That the grantor has executed the foregoing docuemnt

is

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is g within the scope of its corporate purposes.

That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO
COMPARE CON EL ORIGINAL QUE HE
COINCIDE TENIDO A LA VISTA.
MAR 2000
ZOLIMA

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

PATENTES MOCH MORENO
INGENIEROS
C
Teléf. 91
MADRID

13

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

11 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/128,136

FECHA DE PRESENTACION: 7 de abril de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

N. WILLIAMS

Oficial de certificaciones

PATENTIA HOCH MORENO
INO... S Y ...
C... ...
Telef. 91... ...ADRID

14

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo **PC10244** Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Obach	R.	Scott	Ledyard, Connecticut

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

USO DE INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACIÓN

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Floor
New York, NY 10017-5755

ESTADO **New York** Código Postal **10017-5755** País **Estados Unidos**

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 13
X Reivindicaciones, 3
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Resumen, 1

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional — IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Karen DeBenedictis

FECHA 7 abril 1999
N° DE REGISTRO 32,977
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° 484851331

PATENTIA N'TON MORENO
MADRID

U.S.A. 60/128,136 solicitada el 7 de abril de 1999

USO DE INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACIÓN

Antecedentes

Esta invención se refiere al uso de un inhibidor del CYP2D6 en combinación con un fármaco que tiene el metabolismo catalizado por CYP2D6 para mejorar el perfil farmacocinético del fármaco.

La eliminación de fármacos en humanos puede producirse mediante varios mecanismos, tales como metabolismo, excreción en orina, excreción en bilis, etc. Pese a los muchos tipos de mecanismos de eliminación, una gran proporción de fármacos se eliminan en humanos mediante el metabolismo hepático. El metabolismo hepático puede consistir en reacciones oxidativas (por ejemplo, hidroxilación, desalquilación heteroatómica) y conjugativas (por ejemplo, glururonidación, acetilación). Nuevamente, pese a las muchas posibilidades de tipos de reacciones metabólicas, una mayoría de fármacos se metaboliza por rutas oxidativas. Así, la ruta principal de eliminación de una inmensa mayoría de fármacos es el metabolismo oxidativo hepático.

De las enzimas implicadas en el metabolismo oxidativo de los fármacos, la superfamilia de enzimas del citocromo P-450 (CYP) es su principal colaborador. El CYP constituye una clase de más de 200 enzimas que son capaces de catalizar diversos tipos de reacciones oxidativas (por un supuesto mecanismo de reacción común) en un amplio intervalo de

PATENTES ELZABURU MORENO
MADRID

estructuras de sustrato xenobiótico. En humanos, el metabolismo catalizado por el CYP de la mayoría de los fármacos se lleva a cabo por una de cinco isoformas: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, siendo las tres últimas las más importante de esas enzimas.

De todas las isoformas humanas de CYP conocidas, la CYP2D6 es sobre la que se han realizado mayores avances del conocimiento en cuanto a la especificidad del sustrato. Esta isoforma está implicada casi exclusivamente en el metabolismo oxidativo de fármacos amina lipófilos. Entre los sustratos bien conocidos de CYP2D6 se incluyen los neurolépticos, los antiarrítmicos tipo 1C, los β-bloqueantes, los antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoamina oxidasa), y otros tales como la codeína y el dextrometorfano. Se hipotetiza que esta especificidad aparente para las aminas como sustratos aumenta en presencia de un residuo ácido de un aminoácido en el sitio de unión del sustrato. Este residuo puede formar una interacción iónica con sustratos amina mientras los sitios se posicionan para la oxidación en las proximidades del centro de hierro reactivo del grupo hemo del CYP. Las relaciones entre la estructura y la actividad de CYP2D6 y el metabolismo de las aminas han conducido al desarrollo de un modelo predictivo para esta enzima que establece que la posición de oxidación de un sustrato de

PATENTAL U. PD. MORENO
MADRID

CYP2D6 es de 5 Å a 7 Å desde el nitrógeno de la amina básica. También se ha hipotetizado sobre algunos requisitos estéricos adicionales.

Muchos compuestos para los que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 muestran comúnmente una o más características perjudiciales en relación con las famacocinéticas humanas. Estas características son: (1) amplia disparidad en la exposición entre los individuos que poseen y los que carecen de una copia del gen de CYP2D6 ("metabolizadores rápidos y lentos"); (2) alta variabilidad entre individuos en la exposición entre los metabolizadores rápidos; (3) propensión a relaciones exposición-dosis suprapropordionales; (4) frecuentes interacciones fármaco-fármaco; y (5) cortas semividas y escasa biodisponibilidad oral debida a la extensa depuración hepática de primer paso.

Aunque no todos los sustratos de CYP2D6 poseen estas características, la mayoría de los sustratos de CYP2D6 presentan una o más.

A mediados de los años 80 se realizaron observaciones concernientes a la disparidad en la exposición a los fármacos en un pequeño grupo de la población. En algunos casos, las elevadas exposiciones observadas en una minoría de individuos también estaban asociadas con reacciones adversas. Estas observaciones condujeron al descubrimiento del polimorfismo

PRADO
ADRID

genético de CYP2D6. El gen de CYP2D6 está ausente en un 5-10% de la población caucásica (denominada en lo sucesivo metabolizadores lentos o PM). Tales individuos pueden distinguirse del resto de la población (metabolizadores rápidos o EM) mediante un examen del genotipo a través del análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción o a través de la determinación del fenotipo mediante la medida de la tasa en orina de dextrorfano/dextrometorfano después de la administración del último compuesto. Cuando se construyeron los histogramas de la exposición a los compuestos prototípicos depurados por CYP2D6 de la población, se observó una distribución bimodal. Por ejemplo, la semivida media de la fase terminal de la propafenona, un compuesto bien conocido depurado por CYP2D6, es de 5,5 horas en los metabolizadores rápidos, pero es de 17,2 horas en los metabolizadores lentos. Las diferencias entre EM y PM se exacerban típicamente con la administración oral de los compuestos depurados por CYP2D6 debido a las considerables disparidades en la extracción de primer paso. La exposición a la propafenona después de la administración oral es 4,2 veces mayor en PM frente a EM. Así, los compuestos depurados por CYP2D6 pueden estar sujetos a un aumento de incidencias por efectos adversos, debido a las elevadas exposiciones sistémicas observadas en PM.

A pesar del polimorfismo genético, existe un elevado

PATENT

grado de variabilidad entre individuos en la exposición a los compuestos depurados por CYP2D6 entre aquellos individuos considerados como metabolizadores rápidos. Aunque actualmente no se conoce una razón para esta variabilidad, no parece que se deba a un incremento en el número de copias del gen del CYP2D6 (aunque tal genotipo está recogido en la bibliografía en Suecia), ni parece deberse a factores ambientales ya que nunca se ha demostrado que esta isoforma del CYP sea inducible. Un ejemplo de este fenómeno de variabilidad se demuestra por la exposición al agente antidepresivo imipramina y a su metabolito desipramina, que muestra una variación de 20 veces las concentraciones plasmáticas en estado estable después de la administración oral. Para los compuestos con índices terapéuticos elevados, esta variabilidad puede no ser problemática. Sin embargo, si el índice terapéutico para un compuesto depurado por CYP2D6 se aproxima a 10, es probable que se observe un aumento de incidencias por efectos adversos.

La eliminación metabólica es un proceso potencialmente saturable. La eliminación *intrínseca* (CI'_{int}, la capacidad de un órgano para depurar un compuesto sin obligación impuesta por el flujo sanguíneo al órgano o por uniones de proteínas plasmáticas) es una función de parámetros de Michaelis-Menten:

PATENTES MORENO
MADRID

$$\frac{1}{\text{exposición oral}} \propto Cl'_{int} = \frac{V_{max}}{K_M + [S]}$$

en la que tanto V_{max} como K_M son constantes fijas y [S] representa la concentración del fármaco en el órgano de eliminación. Para la mayoría de los fármacos, las concentraciones de fármaco alcanzadas típicamente *in vivo* están muy por debajo de la K_M y de ese modo el denominador de la expresión anterior termina siendo un valor constante de K_M. Sin embargo, para muchas reacciones catalizadas por CYP2D6, los valores de K_M son típicamente bajos. Se hipotetiza que esto es debido a la formación del enlace iónico fuerte (en relación a otras enzimas CYP) entre los sustratos con amina catiónica y el aminoácido aniónico del sitio de unión al sustrato de CYP2D6. Así, para los compuestos depurados por CYP2D6, las concentraciones del fármaco pueden aproximarse y superar los valores de K_M que conducen a valores de eliminación intrínsecos que disminuyen con el incremento de la concentración del fármaco. Ya que la concentración del fármaco está relacionada con la dosis, se observa que la eliminación desciende con el incremento de dosis. Con disminuciones en la eliminación por incrementos en la dosis, se observa así que la exposición aumenta de manera suprapropordional con el incremento de dosis. Tal

MADRID

relación se ha descrito en la bibliografía científica para los compuestos depurados por CYP2D6 propafenona y paroxetina. Es interesante que este fenómeno no se observe en los metabolizadores lentos, ya que la isoforma CYP2D6 no está presente en esos individuos.

El parámetro K_M es una función compleja de las constantes de velocidad enzimática que, para el CYP, tienen un componente fuerte de las constantes de velocidad de unión al sustrato. Es posible que la inhibición competitiva del metabolismo de un fármaco se produzca por la unión de un sustrato catalíticamente competente a un segundo fármaco. Puesto que las K_M para las enzimas CYP están estrechamente relacionadas con las constantes de unión, en muchos casos se aproximan a los valores de K_i. Para CYP2D6, valores bajos de K_M para los sustratos típicos también pueden dar lugar a valores bajos de K_i para esos mismos sustratos como inhibidores competitivos. Los valores bajos de K_i reflejan un mayor potencial para producir interacciones fármaco-fármaco, ya que las concentraciones y dosis de fármaco más bajas son adecuadas para mostrar inhibición. Así, el potencial de interacciones fármaco-fármaco probablemente tiene más que ver con los sustratos de CYP2D6 que con otros sustratos de CYP, debido a las mayores afinidades de unión de los primeros. Así, puesto que los valores de K_i siguen típicamente a los valores de K_M, el potencial para las interacciones fármaco-

PATENTES Y DE MADRID

fármaco normalmente está estrechamente relacionado con el potencial para las relaciones suprapropoporcionales dosis-exposición.

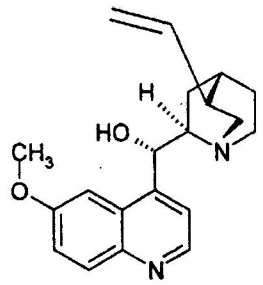
Como se mencionó anteriormente, la eliminación está relacionada con el término V_{max}/K_M. Para los compuestos con valores similares de V_{max}, cuánto más bajo sea el valor de K más alta es la eliminación. Puesto que muchos sustratos de CYP2D6 tienen valores de K_M muy bajos, estos compuestos, como una clase, es más probable que muestren una depuración hepática elevada *in vivo*. La eliminación hepática elevada da lugar a semividas más cortas. También da lugar a una extracción hepática de primer paso mayor que puede producir biodisponibilidades orales bajas. Este punto está representado por los compuestos (7S,9S)-2-(2-pirimidil)-7-(succinamidometil)-prehidro-1H-pirido-[1,2-a]pirazina) ("sunipetrón") (K_M de aproximadamente 1 μM, semivida en humanos de aproximadamente 1 hora), (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxifenil)-metilaminopiperidina (K_M de aproximadamente 1 μM, semivida en humanos de aproximadamente 4,7 horas), (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanolol (K_M de aproximadamente 3-4 μM, semivida en humanos de aproximadamente 3-4 horas), y (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)-metilamino-piperidina (K_M de aproximadamente 1 μM, semivida en humanos de aproximadamente 8 horas), que son todos sustratos de CYP2D6.

PATENTES ELZABURU MORENO
Telef... MADRID

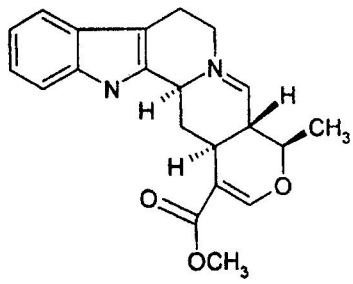
Los dos primeros compuestos tienen valores de K_M en el intervalo de 1 μM. Las semividas en humanos para estos dos compuestos son de 1,1 y 4,7 horas, y los valores de biodisponibilidad oral en humanos para estos dos compuestos son 4,6% y 1,0%, respectivamente. Los valores de eliminación para los dos primeros compuestos, medidos después de la administración intravenosa en humanos, están en el intervalo de los valores limitantes del flujo sanguíneo, sugiriendo que la extracción hepática supera el 90%.

Se conocen varios compuestos que inhiben las reacciones de CYP2D6, tanto mediante inhibición "pura" como actuando como sustratos competitivos. A diferencia de otras muchas enzimas CYP, se conocen algunos inhibidores potentes para CYP2D6. Nuevamente, se cree que la interacción iónica entre el grupo amina catiónico del inhibidor y el residuo aniónico del aminoácido de CYP2D6 es al menos parcialmente responsable de la potencia de los inhibidores de CYP2D6. Dos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son la quinidina y la ajmalacina:

PATENTES R. DE MORENO
ING. ... MADRID



quinidina; K_i = 80 nM



ajmalacina; K_i = 4.6 nM

La quinidina representa un agente antiarrítmico comúnmente utilizado, mientras que la ajmalacina es un producto natural menos conocido con actividad vasodilatadora. Puesto que la quinidina es una sustancia administrada comúnmente, los estudios de interacción del fármaco se han realizado *in vivo* para este fármaco y los compuestos depurados por CYP2D6. La quinidina tiene el efecto de convertir un metabolizador rápido en el fenotipo de metabolizador lento mediante la inhibición de CYP2D6.

Para los compuestos depurados por CYP2D6 el problema que se enfoca frecuentemente es la disparidad en las exposiciones entre los metabolizadores rápidos y lentos y la elevada variabilidad mostrada por los metabolizadores rápidos. Sin embargo, lo que a menudo se pasa por alto es el hecho de que estos compuestos tienen típicamente farmacocinéticas muy satisfactorias en los metabolizadores lentos. En los individuos que carecen de la enzima CYP2D6, los compuestos

PATENTES MORENO
MADRID

depurados por CYP2D6: (1) tienen típicamente valores de $t_{1/2}$ elevados y una biodisponibilidad oral elevada y (2) no muestran relaciones supraporporcionales dosis-exposición. Al carecer de la enzima CYP2D6, la variabilidad de las exposiciones al fármaco en los metabolizadores lentos no es mayor que las variabilidades mostradas por los compuestos que no son depurados por CYP2D6. Aunque se han hecho intentos para vincular la condición de metabolizadores lentos con la propensión a diversos estados patológicos, todavía no se ha establecido una relación causa-efecto definitiva. Así, puesto que los metabolizadores lentos representan un segmento de la población normal y saludable, no se prevé que el hecho de convertir metabolizadores rápidos en metabolizadores lentos por la administración de un inhibidor específico de CYP2D6 dé lugar a algún efecto adverso relativo a la inhibición de esta enzima.

Esta invención se refiere a la formulación conjunta o al uso combinado de un inhibidor de CYP2D6 y un compuesto depurado por CYP2D6. Así, en lugar de evitar la interacción fármaco-fármaco, esta invención implica desarrollar intencionadamente una interacción tal que mejore las farmacocinéticas de compuestos terapéuticamente útiles, pero farmacocinéticamente defectuosos. Tal planteamiento es análogo a la utilización de formulaciones de liberación continua para intensificar las farmacocinéticas de los

PATENTES Y SIGNOS DISTINTIVOS
MADRID

fármacos. Sin embargo, pese a modular la eliminación del fármaco por la limitación de la tasa de entrada, este método busca hacer lo mismo modulando la tasa de eliminación directamente. Además de alargar la semivida, un inhibidor de CYP2D6 intensificaría la exposición oral debido a la supresión de la extracción hepática de primer paso.

Sumario de la Invención

Esta invención se refiere a un procedimiento de administración de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (también denominada en todo este documento "Fármaco Terapéutico"), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, a un humano que necesita la actividad farmacéutica deseada de tal fármaco. El procedimiento anterior se denomina en lo sucesivo "Procedimiento de Combinación".

Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que contiene un resto alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la sertralina o la fluoxetina).

Esta invención también se refiere al Procedimiento de

PATENTIA B. DE MORENO
MADRID

Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor del NMDA (N-metil-D-aspartato) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciara.

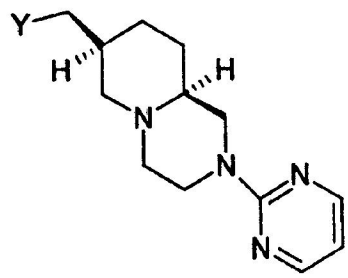
Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antidepresivo tricíclico que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la desipramina, la imipramina o la clomipramina).

Una forma de realización preferida de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilamino-piperidina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

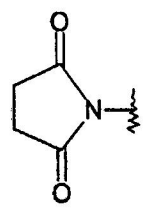
RiD

Una forma de realización preferida de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es el sunipetrón o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

El sunipetrón tiene la siguiente estructura



en la que Y es un grupo de fórmula



Otra forma de realización preferida de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es el (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-

PATENTES MADRID

fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de otros fármacos para los que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 son los siguientes: mequitazina (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosina (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxibutinina (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin.PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidona (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogaína (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8 (1998)); delavirdina (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridina (Clin. Pharmcol. Ther., 63, 529-39 (1998)); prometazina (Rinshoyakon, 29, 231-38 (1998)); pimozida, (J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 428-37 (1998)); epinastina (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm., 53, 235-239 (1997)); procainamida (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); metanfetamina (Drug Metab. Dispos., 25, 1059-64 (1997)); tamoxifeno (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergolina (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)) y fluoxetina (Clin. Pharmcol. Ther., 60, 512-21 (1996)). Todas las referencias anteriores se incorporan al presente documento mediante referencias en su totalidad.

Ejemplos de otros fármacos para los que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, todos los cuales se mencionan,

[illegible] MORENO
[illegible] MADRID

junto con sus respectivas rutas de biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (por ejemplo, O-desmetilación, hidroxilación, etc.), en M.F. Fromm et al. en Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997), son los siguientes: alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina y zuclopentixol.

Otras formas de realización preferidas de esta invención se refieren al Procedimiento de Combinación en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que se emplea en tal procedimiento es la quinidina o la ajmalacina o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos compuestos.

Otras formas de realización de esta invención se

refieren al procedimiento de Combinación, en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que se emplea en tal procedimiento, se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: sertralina (J. Clin. Psychopharm., 18, 55-61 (1998)); venlafaxina (Br. J. Pharm., 43, 619-26 (1997)); dexmedetomidina (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripenelamina, premetazina, hidroxizina, (Drug Metab. Dispos., 26, 531-39 (1998)); halofrintano y cloroquina, (Br. J. Clin. Pharm., 45, 315-(1998)); y moclobemida (Psychopharm., 135, 22-26 (1998)).

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (también denominada en todo este documento "Fármaco Terapéutico"), o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

(b) una cantidad de un inhibidor de CYP2D6, o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del trastorno o afección que el Fármaco Terapéutico mencionado en (a) tiene la finalidad de tratar; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

La composición farmacéutica anterior se denomina en lo

sucesivo "Composición Farmacéutica de Combinación".

Las formas de realización preferidas de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilaminopiperidina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización preferidas de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es el (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización preferidas de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica

PATENTES ESPAÑOLAS
MADRID

es el sunipetrón una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: mequitazina (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosina (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxibutinina (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin. PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidona (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogaína (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8(1998)); delavirdina (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridina (Clin. Pharmcol. Ther., 63, 529-39 (1998)), prometazina (Rinshoyakon, 29, 231-38 (1998)); pimozida, J. Pharmacol, Exp. Ther., 285, 428-37 (1998)); epinastina (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm, 53, 235-239 (1997)); procainamida (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); metanfetamina (Drug Metab. Dispos., 25, 1059-64 (1997)); tamoxifeno (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergolina (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)) y fluoxetina (Clin. Pharmcol. Ther., 60, 512-21 (1996)). Todas las referencias

anteriores se incorporaron en el presente documento mediante referencias en su totalidad.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tales composiciones se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, todos los cuales se mencionan, junto con sus respectivas rutas de biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (por ejemplo, O-desmetilación, hidroxilación, etc.), en M. F. Fromm et al. en Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997): alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona,

PATENTES Y MARCAS
MADRID

esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina y zuclopentixol.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el inhibidor de CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: sertralina (J. Clin. Psychopharm., 18, 55-61 (1998)); venlafaxina (Br. J. Pharm., 43, 619-26 (1997)); dexmedetomidina (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripenelamina, premetazina, hidroxizina, (Drug Metab. Dispos., 26, 531-39 (1998)); halofrintano y cloroquina, (Br. J. Clin, Pharm., 45, 315-(1998)); y moclobemida (Psycopharm., 135, 22-26 (1998)).

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la sertralina o la fluoxetina).

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un

GASTON MORAL MORENO
MADRID

antagonista del receptor del NMDA (N-metil-D-aspartato) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es un antidepresivo tricíclico que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la desipramina, la imipramina o la clomipramina).

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a la reversión, el alivio, la inhibición del progreso, o la prevención del trastorno o la afección a los que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal afección o trastorno. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, según se definió "tratamiento" inmediatamente antes.

El término "transformación oxidativa mediada por CYP2D6", como se usa en el presente documento, se refiere a las reacciones de oxidación catalizadas por CYP2D6 (por ejemplo, hidroxilación bencílica, aromática o alifática, O-desalquilación, N-desalquilación, adición de cadenas laterales, sulfoxidación) a través de las que transcurre el metabolismo de los fármacos sustrato del CYP2D6.

Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se refiere tanto a los Procedimientos de Combinación, como se definieron anteriormente, en los que el Fármaco Terapéutico, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y el inhibidor del CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se administran juntos, como parte de la misma composición farmacéutica, y a los Procedimientos de Combinación en los que estos dos agentes activos se administran separadamente como parte de un régimen de dosificación apropiado ideado para obtener los beneficios de la terapia de combinación.

El régimen de dosificación apropiado, la cantidad administrada de cada dosis y los intervalos específicos entre dosis de cada agente activo dependerán del paciente que se trate y del origen y la gravedad de su afección. Generalmente, al llevar a cabo los procedimientos de esta invención, el Fármaco Terapéutico se administrará en una cantidad que oscila de un orden de magnitud menor que la

PATENTES MARIA MORENO
MADRID

cantidad que se sabe que es eficaz y farmacéuticamente aceptable para el uso del Fármaco Terapéutico solo (es decir, como un agente activo único) a la cantidad que se sabe que es eficaz y terapéuticamente aceptable para el uso del Fármaco Terapéutico solo. Por ejemplo, la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilaminopiperidina generalmente se administrará a un adulto humano de peso medio (aproximadamente 70 kg) en una cantidad que oscila de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg al día, en dosis únicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 0,07 mg/kg a aproximadamente 21 mg/kg. El (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable generalmente se administrará a un adulto humano de peso medio en una cantidad que oscila aproximadamente de 0,02 mg a aproximadamente 250 mg al día, en dosis únicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 250 mg al día. El sunipetrón se administrará generalmente a un adulto humano de peso medio en una cantidad que oscila de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg al día, en dosis únicas o divididas. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo del estado físico del paciente que se trate y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica escogida y del período y el intervalo de tiempo durante el que se lleve a

PETER [illegible] MORENO
[illegible]
RID

cabo tal administración. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos dosis todavía mayores pueden emplearse sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

Los compuestos (7S,9S)-2-(2-pirimidil)-7-(succinamidometil)-prehidro-1H-pirido-[1,2-a]pirazina) ("sunipetrón"), (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxifenil)-metilaminopiperidina, (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol, (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilaminopiperidina y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las tres vías previamente indicadas, y tal administración puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, tales agentes pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires,

jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden endulzarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, cada uno de los dos Fármacos Terapéuticos anteriores están presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que oscilan aproximadamente del 5,0% al 70% en peso.

Para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina pueden emplearse junto con diversos desintegrantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con cohesionantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco a menudo son muy útiles para obtener comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; materiales preferidos con respecto a esto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean las suspensiones acuosas y/o los elixires para la administración oral, el componente

activo puede combinarse con diversos agentes endulzantes o aromatizantes, materias para dar color o colorantes, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden usarse las disoluciones de cualquiera de los dos Fármacos Terapéuticos anteriores, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, tanto en aceite de sésamo o de cacahuete, como en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a pH mayor que 8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe convertirse en isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas para administrarse como inyecciones intravenosas. Las disoluciones aceitosas son adecuadas para administrarse como inyecciones intraarticulares, intramusculares y subcutáneas. La preparación de todas estas disoluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para aquellos expertos en la técnica.

Adicionalmente, también es posible administrar cualquiera de los dos Fármacos Terapéuticos anteriores tópicamente cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel, y esto puede hacerse mediante cremas, gelatinas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la

PATRICIA [illegible] MORENO

práctica farmacéutica convencional.

Se puede determinar si una persona es un "metabolizador lento" o un "metabolizador rápido" midiendo las concentraciones del fármaco dextrometorfano y su metabolito dextrorfano en la sangre, la orina o la saliva de la persona después de que transcurra un período de tiempo tras la administración del fármaco. Una proporción dextrometorfano/dextrorfano inferior a 0,3 define un metabolizador rápido, mientras que si la misma proporción es mayor o igual a 0,3 define un metabolizador lento. Los períodos adecuados de tiempo de espera después de la administración del fármaco para este tipo de fenotipo son: aproximadamente de 4 a 8 horas para las mediciones en orina, de 2 a 8 horas para las mediciones plasmáticas y de tres a 8 horas para las mediciones en saliva. Tal procedimiento está descrito en Schmidt et al., Clin. Pharmacol. Ther., 38, 618, 1985.

El siguiente protocolo puede usarse para determinar el impacto que podría tener la coadministración de un inhibidor de CYP2D6 con un Fármaco Terapéutico, como se definió anteriormente, en la farmacocinética del Fármaco Terapéutico.

Procedimiento:

1. A los sujetos que se han predeterminado como metabolizadores extensivos (EM; aquellos individuos con actividad funcional de CYP2D6) se les administra una dosis

PATENTES VIEJO MORENO

oral de un compuesto que se ensaya como inhibidor de CYP2D6.

2. Concomitantemente, o en algún período de tiempo predeterminado después de la dosis del inhibidor de CYP2D6, a estos sujetos se les administra una dosis de un fármaco conocido para que se depure primariamente mediante metabolismo mediado por CYP2D6.

3. A los tiempos de 0 horas (predosis) y en puntos de tiempo predeterminados después de la administración del compuesto depurado por CYP2D6, se toman varias muestras sanguíneas de cada sujeto. Un ejemplo de tiempos de muestreo podría ser 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 y 72 horas.

4. La sangre (o el plasma o el suero) se analiza para determinar el compuesto depurado por CYP2D6 usando un procedimiento bioanalítico específico (tal como HPLC con detección UV o EM).

5. Las concentraciones sanguíneas del compuesto depurado por CYP2D6 se representan frente al tiempo, y a partir de esos datos se calcula la farmacocinética. Los parámetros farmacocinéticos que se miden son el área bajo la curva de la concentración frente al tiempo (AUC), la concentración máxima (C_{max}), el tiempo de concentración máxima (T_{max}), la eliminación (CL), y la semivida ($t_{1/2}$).

6. Una segunda etapa del experimento implica la dosificación de los mismos sujetos con los compuestos

PATENTES [illegible] MORENO
[illegible] MADRID

depurados por CYP2D6 en ausencia del inhibidor de CYP2D6. Se repiten los pasos 3-5. (El orden de las dos etapas de este estudio no es importante, con tal que se aplique un período adecuado de terminación).

7. Las representaciones de la concentración frente al tiempo y los parámetros farmacocinéticos de las dos etapas del estudio se comparan y el efecto del inhibidor de CYP2D6 se calcula por comparación.

PATENTES MARCAS MORENO
MADRID

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la administración de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, a un humano que necesita la actividad farmacéutica deseada de tal fármaco.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor del NMDA que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1) que contiene un resto de alquilamina

PATENTES ... MADRID

46

primaria, secundaria o terciaria.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antidepresivo tricíclico que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilamino-piperidina, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el cual el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es el (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es el sunipetrón o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

PÉREZ MORENO

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediado por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: mequitazina, tamsulosina, oxibutinina, ritonavir, iloperidona, ibogaína, delavirdina, tolteridina, prometazina, pimozida, epinastina, tramodol, procainamida, metanfetamina, tamoxifeno, nicergolina y fluoxetina.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediado por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona,

PATRICIA ESCH MORENO
ING
C
Telef.
ARID

48

paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina y zuclopentixol.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que se emplea en tal procedimiento es la quinidina o la ajmalacina o una sal de uno de esos compuestos farmacéuticamente aceptable.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que se emplea en tal procedimiento se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: sertralina, venlafaxina, dexmedetomidina, tripenelamina, premetazina, hidroxizina, halofrintano, cloroquina y moclobemida.

13. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

(b) una cantidad de un inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

PATENTES MORENO
AN
113
ADRID

que es eficaz en el tratamiento del trastorno o la afección que el fármaco mencionado en "a" tiene la finalidad de tratar; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)metilaminopiperidina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es el sunipetrón o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es el (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-

PAT... MORENO
...RID

(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: mequitazina, tamsulosina, oxibutinina, ritonavir, iloperidona, ibogaína, delavirdina, tolteridina, prometazina, pimozida, epinastina, tramodol, procainamida, metanfetamina, tamoxifeno, nicergolina y fluoxetina.

18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina,

PRIMER EJEMPLAR
MADRID

guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina y zuclopentixol.

19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición es quinidina o ajmalacina o una sal de uno de estos compuestos farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: sertralina, venlafaxina, dexmedetomidina, tripenelamina, premetazina, hidroxizina, halofrintano, cloroquina y moclobemida.

PATENTES MORENO
MADRID

USO DE LOS INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACIÓN

Resumen

Esta invención se refiere al uso de un inhibidor de CYP2D6 en combinación con un fármaco que tiene el metabolismo catalizado por CYP2D6.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

53

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 21 MAR 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

SD S4

PA 193005

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 11, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/128,136***
FILING DATE: ***April 07, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. WILLIAMS
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

APPROV

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10244	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Obach	R.	Scott	Ledyard, Connecticut

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

USE OF CYP2D6 INHIBITORS IN COMBINATION THERAPIES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Fl.
New York, NY 10017-5755

STATE	New York	ZIP CODE	10017-5755	COUNTRY	U.S.A.

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

- [X] Specification — Number of Pages 13
- [X] Claim(s) — Number of Pages 3
- [ ] Drawing(s) — Number of Sheets
- [X] Abstract — Number of Pages 1

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

- [ ] A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees
- [X] The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.

PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($): $ 150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- [X] No.
- [ ] Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Karen DeBenedictis DATE April 7, 1999

TYPED or PRINTED NAME Karen DeBenedictis REGISTRATION NO. 32,977 *(if appropriate)*

- [ ] Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

USERS\DOCS\LA21952\LPKXD\2HZD01!.DOC / 116617 / PROVISIONAL APPLN PC10021

EXPRESS MAIL NO. EL484851337US

S6

USE OF CYP2D6 INHIBITORS IN COMBINATION THERAPIES

Background

This invention relates to the use of a CYP2D6 inhibitor in combination with a drug having CYP2D6 catalyzed metabolism in order to improve the drug's pharmacokinetic profile.

The clearance of drugs in humans can occur by several mechanisms, such as metabolism, excretion in urine, excretion in bile, etc. Despite the many types of clearance mechanisms, a large proportion of drugs are eliminated in humans via hepatic metabolism. Hepatic metabolism can consist of oxidative (e.g., hydroxylation, heteroatom dealkylation) and conjugative (e.g., glucuronidation, acetylation) reactions. Again, despite the many possibilities of types of metabolic reactions, a preponderance of drugs are metabolized via oxidative pathways. Thus, the primary route of clearance of a vast majority of drugs is oxidative hepatic metabolism.

Of the enzymes involved in the oxidative metabolism of drugs, the cytochrome P-450 (CYP) superfamily of enzymes are major contributors. CYP constitutes a class of over 200 enzymes that are able to catalyze a variety of types of oxidative reactions (via a hypothesized common reaction mechanism) on a wide range of xenobiotic substrate structures. In humans, the CYP catalyzed metabolism of most drugs is carried out by one of five isoforms: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4, with the latter three being the most important of these enzymes.

Of all of the known human CYP isoforms, the most highly developed knowledge base of substrate specificity is for CYP2D6. This isoform is almost exclusively involved in the oxidative metabolism of lipophilic amine drugs. Well known CYP2D6 substrates include neuroleptics, type 1C antiarrhythmics, ß-blockers, antidepressants (triyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and monomine oxidase inhibitors), and others such as codeine and dextromethorphan. This apparent specificity for amines as substrates is hypothesized to arise from the presence of an acidic amino acid residue in the substrate binding site. This residue can form an ionic interaction with amine substrates while positioning sites for oxidation in propinquity to the reactive iron center of the heme of CYP. Structure activity relationships for CYP2D6 and the metabolism of amines have led to the development of a predictive model for this enzyme which states that the position of oxidation of a CYP2D6 substrate is 5 to 7 Å from the basic amine nitrogen. Some additional steric requirements are also hypothesized.

Many compounds for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation commonly exhibit one or more detrimental characteristics with regard to human pharmacokinetics. These characteristics are: (1) wide disparity in exposure between individuals possessing and lacking a copy of the CYP2D6 gene

EXPRESS MAIL NO. EV 484857337

("extensive and poor metabolizers"); (2) high inter-individual variability in exposure among extensive metabolizers; (3) propensity for supraproportional dose-exposure relationships; (4) frequent drug-drug interactions; and (5) short half-lives and poor oral bioavailability due to extensive first-pass hepatic clearance.

While not all CYP2D6 substrates possess these characteristics, most CYP2D6 substrates are subject to one or more.

In the mid-1980s observations were made concerning the disparity in exposure to drugs in a small subset of the population. In some cases, the high exposures observed in the minority of individuals were also associated with adverse reactions. These observations led to the discovery of the CYP2D6 genetic polymorphism. The CYP2D6 gene is absent in 5-10% of the Caucasian population (referred to as poor metabolizers or PM's). Such individuals can be distinguished from the rest of the population (extensive metabolizers or EM's) by an examination of genotype through restriction fragment length polymorphism analysis or through determination of phenotype by measurement of the urinary dextrorphan/ dextromethorphan ratio after administration of the latter compound. When population histograms of exposure to prototypical CYP2D6-cleared compounds are constructed, a bimodal distribution is observed. For example, the mean terminal phase half-life of propafenone, a well known CYP2D6 cleared compound, is 5.5 hours in extensive metabolizers, but is 17.2 hours in poor metabolizers. EM-PM differences are typically exacerbated upon oral administration of CYP2D6 cleared compounds due to wide disparities in first-pass extraction. Propafenone exposure after oral administration is 4.2-fold greater in PMs vs. EMs. Thus, CYP2D6 cleared compounds can be subject to increased incidences of adverse effects, due to elevated systemic exposures observed in PMs.

Regardless of the genetic polymorphism, a high degree of interindividual variability exists in the exposure to CYP2D6 cleared compounds among those individuals considered to be extensive metabolizers. While a reason for this variability is not presently known, it does not appear to be due to an increase in CYP2D6 gene copy number (although one such genotype has been reported in the literature in Sweden), nor does it appear to be due to environmental factors as this CYP isoform has never been demonstrated to be inducible. An example of this variability phenomenon is demonstrated by the exposure to the antidepressant agent imipramine and its metabolite desipramine, which demonstrates a 20-fold range of steady state plasma concentrations after oral administration. For compounds with wide therapeutic indices, this variability may not be problematic. However, if the therapeutic index for a CYP2D6 cleared compound approaches 10, increased incidences of adverse effects are likely to be observed.

Metabolic clearance is a potentially saturable process. The *intrinsic* clearance (Cl'_{int}, the ability of an organ to clear a compound without constraints imposed by organ blood flow or plasma protein binding) is a function of Michaelis-Menten parameters:

$$\frac{1}{\text{oral exposure}} \propto Cl'_{int} = \frac{V_{max}}{K_M + [S]}$$

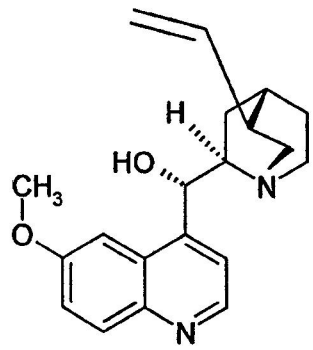
where both V_{max} and K_M are fixed constants and [S] represents the concentration of the drug in the clearing organ. For most drugs, concentrations of drug typically attained *in vivo* are well below the K_M and thus the denominator of the above expression degenerates to a constant value of K_M. However, for many CYP2D6 catalyzed reactions, K_M values are typically low. This is hypothesized to be due to the strong (relative to other CYP enzymes) ionic bond formation between cationic amine substrates and an anionic amino acid in the substrate binding site of CYP2D6. Thus for compounds cleared by CYP2D6, drug concentrations can approach and exceed K_M values resulting in intinsic clearance values that decrease with increasing drug concentration. Since drug concentration is related to dose, clearance is observed to decrease with increasing dose. With decreases in clearance with increases in dose, exposure is thus observed to increase in a suprapropotional manner with increasing dose. Such a relationship has been described in the scientific literature for the CYP2D6 cleared compounds propafenone and paroxetine. Interestingly, this phenomenon is not observed in poor metabolizers, since the CYP2D6 isoform is not present in these individuals.

The parameter K_M is a complex function of enzymatic rate constants that, for CYP, has a strong component of substrate binding rate constants. The potential exists that competitive inhibition of the metabolism of one drug can occur via catalytically competent substrate binding of a second drug. Since the K_M for CYP enzymes are closely related to binding constants, they approximate K_i values in many cases. For CYP2D6, low K_M values for typical substrates can also result in low K_i values for these same substrates as competitive inhibitors. Low K_i values reflect a greater potential to result in drug-drug interactions, since lower concentrations and doses of drug are adequate to exhibit inhibition. Thus, the potential for drug-drug interactions is a more likely concern with CYP2D6 substrates than other CYP substrates, due to the greater binding affinities of the former. Thus, since K_i values typically track K_M values, the potential for drug-drug interactions usually go hand-in-hand with the potential for suprapropotional dose-exposure relationships.

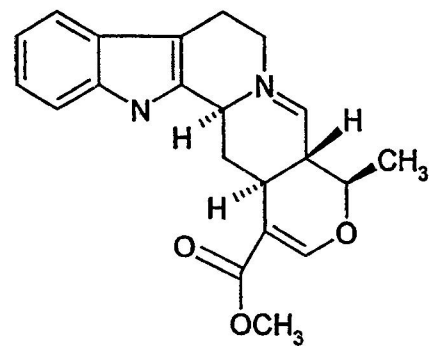
As mentioned above, clearance is related to the term V_{max}/K_M. For compounds with similar V_{max} values, the lower the value for K_M, the higher the clearance. Since many CYP2D6 substrates have very low K_M values, these compounds, as a class, are more likely to

exhibit high hepatic clearance *in vivo*. High hepatic clearance results in shorter half-lives. It also results in greater first-pass hepatic extraction which can result in low oral bioavailabilities. This point is represented by the compounds (7S, 9S)-2-(2-pyrimidyl)-7-(succinamidomethyl)-prehydro-1H-pyrido-[1,2-a]pyrazine) ("sunipetron") (K_M of about 1 μM, human half-life of about 1 hour), (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxyphenyl)-methylaminopiperidine (K_M of about 1 μM, human half-life of about 4.7 hours), (1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol (K_M of about 3-4 μM, human half-life of about 3-4 hours), and (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxyphenyl)-methylamino-piperidine (K_M of about 1 μM, human half-life of about 8 hours), all of which are CYP2D6 substrates. The former two compounds have K_M values in the 1 μM range. The human half-lives for these two compounds are 1.1 and 4.7 hours, and human oral bioavailability values for these two compounds are 4.6 and 1.0%, respectively. The clearance values for the former two compounds, measured after intravenous administration to humans, are in the range of blood-flow limiting values, suggesting that hepatic extraction exceeds 90%.

There are several compounds known to inhibit CYP2D6 reactions, either by 'pure' inhibition or by acting as competitive substrates. Unlike many other CYP enzymes, there are some potent inhibitors known for CYP2D6. Again, it is believed that the ionic interaction between the cationic amine group of the inhibitor and the anionic amino acid residue of CYP2D6 is at least partially responsible for the potency of CYP2D6 inhibitors. Two examples of potent CYP2D6 inhibitors are quinidine and ajmalacine:



quinidine, K_i = 80 nM



ajmalacine, K_i = 4.6 nM

Quinidine represents a commonly utilized antiarrythmic agent whereas ajmalacine is a less well-known natural product with vasodilation activity. Since quinidine is a commonly adminstered substance, drug interaction studies have been conducted *in vivo* for this drug and CYP2D6 cleared compounds. Quinidine has the effect of converting an extensive metabolizer to the poor metabolizer phenotype via inhibition of CYP2D6.

For CYP2D6 cleared compounds, the problem that is frequently focussed on is the disparity in the exposures between extensive and poor metabolizers and the high variability demonstrated by the extensive metabolizers. However, what is commonly overlooked is the fact that these compounds typically have very satisfactory pharmacokinetics in the poor metabolizers. In subjects lacking the CYP2D6 enzyme, CYP2D6 cleared compounds: (1) typically have long $t_{1/2}$ values and high oral bioavailability and (2) do not exhibit supraproportional dose-exposure relationships. By lacking the CYP2D6 enzyme, the variability of drug exposures in poor metabolizers is no greater than variabilities exhibited by non-CYP2D6 cleared compounds. Although attempts have been made to link poor metabolizer status with proclivity to various pathological states, a definitive cause-effect relationship has yet to be established. Thus, since poor metabolizers represent a normal and healthy segment of the population, it is not anticipated that converting extensive metabolizers to poor metabolizers via administration of a specific CYP2D6 inhibitor would result in any untoward effects related to inhibition of this enzyme.

This invention relates to the coformulation or combined use of a CYP2D6 inhibitor and a CYP2D6 cleared compound. Thus, instead of avoiding a drug-drug interaction, this invention involves developing such an interaction intentionally in order to improve the pharmacokinetics of therapeutically useful, but pharmacokinetically flawed compounds. Such an approach is analogous to the utilization of sustained-release formulations to enhance the pharmacokinetics of drugs. However, instead of modulating drug elimination via input rate limitation, this approach seeks to do the same by modulating the elimination rate directly. Furthermore, in addition to lengthening half-life, a CYP2D6 inhibitor would enhance oral exposure due to a suppression of hepatic first-pass extraction.

Summary of the Invention

This invention relates to a method of administering a drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation (also referred to throughout this document as a "Therapeutic Drug"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a CYP2D6 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a human in need of the intended pharmaceutical activity of such drug. The above method is hereinafter referred to as the "Combination Method".

This invention also relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a selective serotonin reuptake inhibitor containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety (e.g., sertraline or fluoxetine).

This invention also relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is an

NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

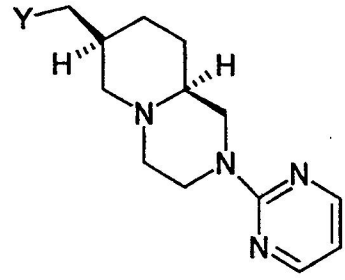
This invention also relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is an a neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

This invention also relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a tricyclic antidepressant containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety (e.g., desipramine, imipramine or clomipramine).

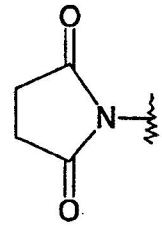
A preferred embodiment of this invention relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, is (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxyphenyl)methylamino-piperidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred embodiment of this invention relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, is sunipetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Sunipetron has the following structure



wherein Y is a group of the formula



Another preferred embodiment of this invention relates to the Combination Method, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is (1S, 2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Examples of other drugs for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation are the following: mequitazine (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosin (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxybutynin (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin. PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidone (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogaine (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8 (1998)); delavirdine (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridine (Clin. Pharmcol. Ther., 63, 529-39 (1998)); promethazine (Rinshoyakon, 29, 231-38 (1998)); pimozide, J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 428-37 (1998)); epinastine (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm., 53, 235-239 (1997)); procainamide (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); methamphetamine (Drug Metab. Dispos., 25,1059-64 (1997)); tamoxifen (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergoline (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)); and fluoxetine (Clin. Pharmcol. Ther., 60, 512-21 (1996)). All of the foregoing references are incorporated herein by references in their entireties.

Examples of other drugs for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, all of which are referred to, along with their respective pathways of CPY2D6 mediated oxidative biotransformation (e.g., O-demethylation, hydroxylation, etc.), by M. F. Fromm et al. in Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997), are the following: alprenolol, amiflamine, amitriptyline, aprindine, brofaromine, buturalol, cinnarizine, clomipramine, codeine, debrisoquine, desipramine, desmethylcitalopram, dexfenfluramine, dextromethorphan, dihydrocodine, dolasetron, encainide, ethylmorphine, flecainide, flunarizine, fluvoxamine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, indoramin, imipramine, maprotiline, methoxyamphetamine, methoxyphenamine, methylenedioxymethamphetamine, metoprolol, mexiletine, mianserin, minaprine, procodeine, nortriptyline, N-propylajmaline, ondansetron, oxycodone, paroxetine, perhexiline, perphenazine, phenformine, promethazine, propafenone, propanolol, risperidone, sparteine, thioridazine, timolol, tomoxetine, tropisetron, venlafaxine and zuclopenthixol.

Other preferred embodiments of this invention relate to the Combination Method wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is employed in such method is quinidine or ajmalacine or a pharmaceutically acceptable salt of one of these compounds.

Other embodiments of this invention relate to the Combination Method, wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is employed in such method, is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: sertraline (J. Clin. Psychopharm., 18, 55-61 (1998)); venlafaxine (Br. J. Pharm., 43, 619-26 (1997)); dexmedetomidine (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripennelamine, premethazine,

40 63

hydroxyzine, (Drug Metab. Dispos., 26, 531-39 (1998)); halofrintane and chloroquine, (Br. J. Clin. Pharm., 45, 315-(1998)); and moclobemide (Psychopharm., 135, 22-26 (1998)).

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation (also referred to throughout this document as a "Therapeutic Drug"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an amount of a CYP2D6 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating the disorder or condition for which the Therapeutic Drug referred to in "a" is intended to treat; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier.

The above pharmaceutical composition is hereinafter referred to as the "Combination Pharmaceutical Composition".

Preferred embodiments of this invention relate to Combination Pharmaceutical Compositions wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is (2S, 3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxyphenyl)methylaminopiperidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other preferred embodiments of this invention relate to Combination Pharmaceutical Compositions wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is (1S, 2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other preferred embodiments of this invention relate to Combination Pharmaceutical Compositions wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is sunipetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other embodiments of this invention relate to Combination Pharmaceutical Compositions wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such compositions is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: mequitazine (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosin (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxybutynin (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin. PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidone (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogaine (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8 (1998)); delavirdine (Drug Metab.

64

Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridine (Clin. Pharmcol. Ther., 63, 529-39 (1998)); promethazine (Rinshoyakon, 29, 231-38 (1998)); pimozide, J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 428-37 (1998)); epinastine (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm., 53, 235-239 (1997)); procainamide (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); methamphetamine (Drug Metab. Dispos., 25,1059-64 (1997)); tamoxifen (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergoline (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)); and fluoxetine (Clin. Pharmcol. Ther., 60, 512-21 (1996)). All of the foregoing references are incorporated herein by references in their entireties.

Other embodiments of this invention relate to Combination Pharmaceutical Compositions wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such compositions is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts, all of which are referred to, along with their respective pathways of CYP2D6 mediated oxidative biotransformation (e.g., O-demethylation, hydroxylation, etc.), by M. F. Fromm et al. in Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997): alprenolol, amiflamine, amitriptyline, aprindine, brofaromine, buturalol, cinnarizine, clomipramine, codeine, debrisoquine, desipramine, desmethylcitalopram, dexfenfluramine, dextromethorphan, dihydrocodine, dolasetron, encainide, ethylmorphine, flecainide, flunarizine, fluvoxamine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, indoramin, imipramine, maprotiline, methoxyamphetamine, methoxyphenamine, methylenedioxymethamphetamine, metoprolol, mexiletine, mianserin, minaprine, procodeine, nortriptyline, N-propylajmaline, ondansetron, oxycodone, paroxetine, perhexiline, perphenazine, phenformine, promethazine, propafenone, propanolol, risperidone, sparteine, thioridazine, timolol, tomoxetine, tropisetron, venlafaxine and zuclopenthixol.

Other embodiments of this invention relate to Combination Pharmaceutical Compositions wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such composition is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: sertraline (J. Clin. Psychopharm., 18, 55-61 (1998)); venlafaxine (Br. J. Pharm., 43, 619-26 (1997)); dexmedetomidine (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripennelamine, premethazine, hydroxyzine, (Drug Metab. Dispos., 26, 531-39 (1998)); halofrintane and chloroquine, (Br. J. Clin. Pharm., 45, 315-(1998)); and moclobemide (Psychopharm., 135, 22-26 (1998)).

This invention also relates to a Combination Pharmaceutical Composition, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a selective serotonin reuptake inhibitor containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety (e.g., sertratine or fluoxetine).

This invention also relates to a Combination Pharmaceutical Composition, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is an NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

This invention also relates to a Combination Pharmaceutical Composition, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is an a neurokinin-1(NK-1) receptor antagonist containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

This invention also relates to a Combination Pharmaceutical Composition, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a tricyclic antidepressant containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety (e.g., desipramine, imipramine or clomipramine).

The term "treatment", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The term "CYP2D6 mediated oxidative transformation", as used herein, refers to the CYP2D6 catalyzed oxidation reactions (e.g., benzylic, aromatic or aliphatic hydroxylation, O-dealkylation, N-dealkylation, sidechain, sulfoxidation) through which metabolism of CPY2D6 substrate drugs proceeds.

Detailed Description of the Invention

This invention relates both to Combination Methods, as defined above, in which the Therapeutic Drug, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, and to Combination Methods in which these two active agents are administered separately as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy.

The appropriate dose regimen, the amount of each dose administered, and specific intervals between doses of each active agent will depend on the patient being treated, and the source and severity of the condition. Generally, in carrying out the methods of this invention, the Therapeutic Drug will be administered in an amount ranging from one order of magnitude less than the amount that is known to be efficacious and therapeutically acceptable for use of the Therapeutic Drug alone (i.e., as a single active agent) to the amount that is known to be efficacious and therapeutically acceptable for use of the Therapeutic Drug alone. For example, (2S, 3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxyphenyl)methylamino piperidine will generally be administered to an average weight (approximately 70 kg) adult human in an amount ranging

66

from about 5 to about 1500 mg per day, in single or divided doses, preferably from about 0.07 to about 21 mg/kg. (1S, 2S)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof will generally be administered to an average weight adult human in an amount ranging from about 0.02 to about 250 mg per day, in single or divided doses, preferably from about 0.15 to about 250 mg per day. Sunipetron will generally be administered to an average weight adult human in an amount ranging from about 2 to about 200 mg per day, in single or divided doses. Variations may nevertheless occur depending upon the physical condition of the patient being treated and his or her individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The compounds (7S, 9S)-2-(2-pyrimidyl)-7-(succinamidomethyl)-prehydro-1H-pyrido-[1,2-a]pyrazine) ("sunipetron"), (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxyphenyl)-methylaminopiperidine, (1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol, (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-triflurormethoxyphenyl)methylaminopiperidine and their pharmaceutically acceptable salts may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the three routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, such therapeutic agents can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, each of the two foregoing Therapeutic Drugs is present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight

polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of either of the two foregoing Therapeutic Drugs, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer either of the two foregoing Therapeutic Drugs topically when treating inflammatory conditions of the skin, and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

Whether a person is a "poor metabolizer" or an "extensive metabolizer" can be determined by measuring the concentrations of the drug dextromethorphan and its metabolite dextorphan in the person's blood, urine or saliva after passage of a period of time following administration of the drug. A dextromethorphan/dextrophan ratio of less than 0.3 defines an extensive metabolizer, while the same ratio greater than or equal to 0.3 defines a poor metabolizer. Suitable periods of time to wait after adminitration of the drug for this type of phenotyping are: from about 4 to 8 hours for urine measurements, 2 to 8 hours for plasma measurements and three to 8 hours for saliva measurements. Such a method is described by Schmidt et al., Clin. Pharmacol. Ther., 38, 618, 1985.

The following protocol can be used to determine the impact that coadministration of a CYP2D6 inhibitor with a Therapeutic Drug, as defined above, would have on the pharmacokinetics of the Therapeutic Drug.

Method:

1. Subjects that are predetermined to be extensive metabolizers (EMs; those individuals with functional CYP2D6 activity) are administered an oral dose of a compound being tested as a CYP2D6 inhibitor.

2. Concomitantly, or at some predetermined time period after the dose of the CYP2D6 inhibitor, these subjects are administered a dose of a drug known to be primarily cleared via CYP2D6 mediated metabolism.

3. At times of 0 hour (predose) and at predetermined time points after adminstration of the CYP2D6 cleared compound, several blood samples are taken from each subject. An example of sampling times would be 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, and 72 hours.

4. The blood (or plasma or serum) is analyzed for the CYP2D6 cleared compound using a specific bioanalytical method (such as HPLC with UV or MS detection).

5. The blood concentrations of the CYP2D6 cleared compound are plotted vs time, and pharmacokinetics are calculated from these data. The pharmacokinetic parameters to be measured are the area under the concentration vs. time curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), time of maximum concentration (T_{max}), clearance (CL), and half-life ($t_{1/2}$).

6. A second leg of the experiment involves dosing the same subjects with the CYP2D6 cleared compound in the absence of the CYP2D6 inhibitor. Steps 3-5 are repeated. (The order of the two legs of this study is not important, as long as a suitable washout period is applied.)

7. The concentration vs. time plots and the pharmacokinetic parameters from the two legs of the study are compared and the effect of the CYP2D6 inhibitor assessed by this comparison.

QK 69

CLAIMS

1. A method of administering a drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a CYP2D6 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a human in need of the intended pharmaceutical activity of such drug.

2. A method according to claim 1 wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a selective serotonin reuptake inhibitor containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

3. A method according to claim 1 wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is an NMDA receptor antagonist containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

4. A method according to claim 1 wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

5. A method according to claim 1 wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is a tricyclic antidepressant containing a primary, secondary or tertiary alkylamine moiety.

6. A method according to claim 1, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxyphenyl)methylamino-piperidine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A method according to claim 1, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is (1S, 2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A method according to claim 1, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation is sunipetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method according to claim 1, wherin the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: mequitazine, tamsulosin, oxybutynin, ritonavir, iloperidone, ibogaine, delavirdine, tolteridine, promethazine, pimozide, epinastine, tramodol, procainamide, methamphetamine, tamoxifen, nicergoline, and fluoxetine.

EXPRESS MAIL NO. 484851337

10. A method according to claim 1, wherin the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: alprenolol, amiflamine, amitriptyline, aprindine, brofaromine, buturalol, cinnarizine, clomipramine, codeine, debrisoquine, desipramine, desmethylcitalopram, dexfenfluramine, dextromethorphan, dihydrocodine, dolasetron, encainide, ethylmorphine, flecainide, flunarizine, fluvoxamine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, indoramin, imipramine, maprotiline, methoxyamphetamine, methoxyphenamine, methylenedioxymethamphetamine, metoprolol, mexiletine, mianserin, minaprine, procodeine, nortriptyline, N-propylajmaline, ondansetron, oxycodone, paroxetine, perhexiline, perphenazine, phenformine, promethazine, propafenone, propanolol, risperidone, sparteine, thioridazine, timolol, tomoxetine, tropisetron, venlafaxine and zuclopenthixol.

11. A method according to claim 1, wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is employed in such method is quinidine or ajmalacine or a pharmaceutically acceptable salt of one of these compounds.

12. A method according to claim 1, wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is employed in such method is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: sertraline, venlafaxine, dexmedetomidine, tripennelamine, premethazine, hydroxyzine, halofrintane, chloroquine, and moclobemide.

13. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an amount of a CYP2D6 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating the disorder or condition for which the drug referred to in "a" is intended to treat; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier.

14. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methylaminopiperidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative

biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is suipetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is (1S, 2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: mequitazine, tamsulosin, oxybutynin, ritonavir, iloperione, ibogaine, delavirdine, tolteridine, promethazine, pimozide, epinastine, tramodol, procainamide, methanphetamine, tamoxifen, nicergoline, and fluoxetine.

18. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the drug for which the major clearance mechanism in humans is CYP2D6 mediated oxidative biotransformation, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such pharmaceutical composition is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: alprenolol, amiflamine, amitriptyline, aprindine, brofaromine, buturalol, cinnarizine, clomipramine, codeine, debrisoquine, desipramine, desmethylcitalopram, dexfenfluramine, dextromethorphan, dihydrocodine, dolasetron, encainide, ethylmorphine, flecainide, flunarizine, fluvoxamine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, indoramin, imipramine, maprotiline, methoxyamphetamine, methoxyphenamine, methylenedioxymethamphetamine, metoprolol, mexiletine, mianserin, minaprine, procodeine, nortriptyline, N-propylajmaline, ondansetron, oxycodone, paroxetine, perhexiline, perphenazine, phenformine, promethazine, propafenone, propanolol, risperidone, sparteine, thioridazine, timolol, tomoxetine, tropisetron, venlafaxine and zuclopenthixol.

19. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such composition is quinidine or ajmalacine or a pharmaceutically acceptable salt of one of these compounds.

20. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the CYP2D6 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is contained in such composition is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts: sertraline, venlafaxine, dexmedetomidine, tripennelamine, premethazine, hydroxyzine, halofrintane, chloroquine, and moclobemide.

72

5 USE OF CYP2D6 INHIBITORS IN COMBINATION THERAPIES

Abstract

This invention relates to the use of a CYP2D6 inhibitor in combination with a drug having CYP2D6 catalyzed metabolism.

EXPRESS MAIL NO. 484851337

USO DE INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACIÓN

Antecedentes

Esta invención se refiere al uso de un inhibidor del CYP2D6 en combinación con un fármaco que tiene el metabolismo catalizado por CYP2D6 para mejorar el perfil farmacocinético del fármaco.

La eliminación de fármacos en humanos puede producirse mediante varios mecanismos, tales como metabolismo, excreción en orina, excreción en bilis, etc. Pese a los muchos tipos de mecanismos de eliminación, una gran proporción de fármacos se eliminan en humanos mediante el metabolismo hepático. El metabolismo hepático puede consistir en reacciones oxidativas (por ejemplo, hidroxilación, desalquilación heteroatómica) y conjugativas (por ejemplo, glururonidación, acetilación). Nuevamente, pese a las muchas posibilidades de tipos de reacciones metabólicas, una mayoría de fármacos se metaboliza por rutas oxidativas. Así, la ruta principal de eliminación de una inmensa mayoría de fármacos es el metabolismo oxidativo hepático.

De las enzimas implicadas en el metabolismo oxidativo de los fármacos, la superfamilia de enzimas del citocromo P-450 (CYP) es su principal colaborador. El CYP constituye una clase de más de 200 enzimas que son capaces de catalizar diversos tipos de reacciones oxidativas (por un supuesto mecanismo de reacción común) en un amplio intervalo de

estructuras de sustrato xenobiótico. En humanos, el metabolismo catalizado por el CYP de la mayoría de los fármacos se lleva a cabo por una de cinco isoformas: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4, siendo las tres últimas las más importante de esas enzimas.

De todas las isoformas humanas de CYP conocidas, la CYP2D6 es sobre la que se han realizado mayores avances del conocimiento en cuanto a la especificidad del sustrato. Esta isoforma está implicada casi exclusivamente en el metabolismo oxidativo de fármacos amina lipófilos. Entre los sustratos bien conocidos de CYP2D6 se incluyen los neurolépticos, los antiarrítmicos tipo 1C, los β-bloqueantes, los antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoamina oxidasa), y otros tales como la codeína y el dextrometorfano. Se hipotetiza que esta especificidad aparente para las aminas como sustratos aumenta en presencia de un residuo ácido de un aminoácido en el sitio de unión del sustrato. Este residuo puede formar una interacción iónica con sustratos amina mientras los sitios se posicionan para la oxidación en las proximidades del centro de hierro reactivo del grupo hemo del CYP. Las relaciones entre la estructura y la actividad de CYP2D6 y el metabolismo de las aminas han conducido al desarrollo de un modelo predictivo para esta enzima que establece que la posición de oxidación de un sustrato de

CYP2D6 es de 5 Å a 7 Å desde el nitrógeno de la amina básica. También se ha hipotetizado sobre algunos requisitos estéricos adicionales.

Muchos compuestos para los que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 muestran comúnmente una o más características perjudiciales en relación con las famacocinéticas humanas. Estas características son: (1) amplia disparidad en la exposición entre los individuos que poseen y los que carecen de una copia del gen de CYP2D6 ("metabolizadores rápidos y lentos"); (2) alta variabilidad entre individuos en la exposición entre los metabolizadores rápidos; (3) propensión a relaciones exposición-dosis suprapropordionales; (4) frecuentes interacciones fármaco-fármaco; y (5) cortas semividas y escasa biodisponibilidad oral debida a la extensa depuración hepática de primer paso.

Aunque no todos los sustratos de CYP2D6 poseen estas características, la mayoría de los sustratos de CYP2D6 presentan una o más.

A mediados de los años 80 se realizaron observaciones concernientes a la disparidad en la exposición a los fármacos en un pequeño grupo de la población. En algunos casos, las elevadas exposiciones observadas en una minoría de individuos también estaban asociadas con reacciones adversas. Estas observaciones condujeron al descubrimiento del polimorfismo

genético de CYP2D6. El gen de CYP2D6 está ausente en un 5-10% de la población caucásica (denominada en lo sucesivo metabolizadores lentos o PM). Tales individuos pueden distinguirse del resto de la población (metabolizadores rápidos o EM) mediante un examen del genotipo a través del análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción o a través de la determinación del fenotipo mediante la medida de la tasa en orina de dextrorfano/dextrometorfano después de la administración del último compuesto. Cuando se construyeron los histogramas de la exposición a los compuestos prototípicos depurados por CYP2D6 de la población, se observó una distribución bimodal. Por ejemplo, la semivida media de la fase terminal de la propafenona, un compuesto bien conocido depurado por CYP2D6, es de 5,5 horas en los metabolizadores rápidos, pero es de 17,2 horas en los metabolizadores lentos. Las diferencias entre EM y PM se exacerban típicamente con la administración oral de los compuestos depurados por CYP2D6 debido a las considerables disparidades en la extracción de primer paso. La exposición a la propafenona después de la administración oral es 4,2 veces mayor en PM frente a EM. Así, los compuestos depurados por CYP2D6 pueden estar sujetos a un aumento de incidencias por efectos adversos, debido a las elevadas exposiciones sistémicas observadas en PM.

A pesar del polimorfismo genético, existe un elevado

grado de variabilidad entre individuos en la exposición a los compuestos depurados por CYP2D6 entre aquellos individuos considerados como metabolizadores rápidos. Aunque actualmente no se conoce una razón para esta variabilidad, no parece que se deba a un incremento en el número de copias del gen del CYP2D6 (aunque tal genotipo está recogido en la bibliografía en Suecia), ni parece deberse a factores ambientales ya que nunca se ha demostrado que esta isoforma del CYP sea inducible. Un ejemplo de este fenómeno de variabilidad se demuestra por la exposición al agente antidepresivo imipramina y a su metabolito desipramina, que muestra una variación de 20 veces las concentraciones plasmáticas en estado estable después de la administración oral. Para los compuestos con índices terapéuticos elevados, esta variabilidad puede no ser problemática. Sin embargo, si el índice terapéutico para un compuesto depurado por CYP2D6 se aproxima a 10, es probable que se observe un aumento de incidencias por efectos adversos.

La eliminación metabólica es un proceso potencialmente saturable. La eliminación *intrínseca* (CI'_{int}, la capacidad de un órgano para depurar un compuesto sin obligación impuesta por el flujo sanguíneo al órgano o por uniones de proteínas plasmáticas) es una función de parámetros de Michaelis-Menten:

$$\frac{1}{\text{exposición oral}} \propto Cl'_{int} = \frac{V_{max}}{K_M + [S]}$$

en la que tanto V_{max} como K_M son constantes fijas y [S] representa la concentración del fármaco en el órgano de eliminación. Para la mayoría de los fármacos, las concentraciones de fármaco alcanzadas típicamente *in vivo* están muy por debajo de la K_M y de ese modo el denominador de la expresión anterior termina siendo un valor constante de K_M. Sin embargo, para muchas reacciones catalizadas por CYP2D6, los valores de K_M son típicamente bajos. Se hipotetiza que esto es debido a la formación del enlace iónico fuerte (en relación a otras enzimas CYP) entre los sustratos con amina catiónica y el aminoácido aniónico del sitio de unión al sustrato de CYP2D6. Así, para los compuestos depurados por CYP2D6, las concentraciones del fármaco pueden aproximarse y superar los valores de K_M que conducen a valores de eliminación intrínsecos que disminuyen con el incremento de la concentración del fármaco. Ya que la concentración del fármaco está relacionada con la dosis, se observa que la eliminación desciende con el incremento de dosis. Con disminuciones en la eliminación por incrementos en la dosis, se observa así que la exposición aumenta de manera suprapropорcional con el incremento de dosis. Tal

relación se ha descrito en la bibliografía científica para los compuestos depurados por CYP2D6 propafenona y paroxetina. Es interesante que este fenómeno no se observe en los metabolizadores lentos, ya que la isoforma CYP2D6 no está presente en esos individuos.

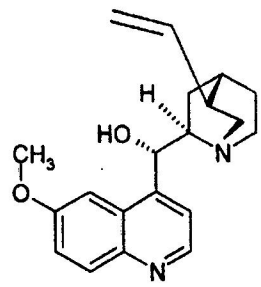
El parámetro K_M es una función compleja de las constantes de velocidad enzimática que, para el CYP, tienen un componente fuerte de las constantes de velocidad de unión al sustrato. Es posible que la inhibición competitiva del metabolismo de un fármaco se produzca por la unión de un sustrato catalíticamente competente a un segundo fármaco. Puesto que las K_M para las enzimas CYP están estrechamente relacionadas con las constantes de unión, en muchos casos se aproximan a los valores de K_i. Para CYP2D6, valores bajos de K_M para los sustratos típicos también pueden dar lugar a valores bajos de K_i para esos mismos sustratos como inhibidores competitivos. Los valores bajos de K_i reflejan un mayor potencial para producir interacciones fármaco-fármaco, ya que las concentraciones y dosis de fármaco más bajas son adecuadas para mostrar inhibición. Así, el potencial de interacciones fármaco-fármaco probablemente tiene más que ver con los sustratos de CYP2D6 que con otros sustratos de CYP, debido a las mayores afinidades de unión de los primeros. Así, puesto que los valores de K_i siguen típicamente a los valores de K_M, el potencial para las interacciones fármaco-

fármaco normalmente está estrechamente relacionado con el potencial para las relaciones supraproporcionales dosis-exposición.

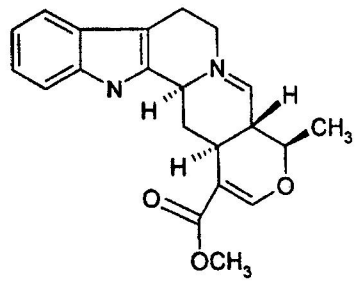
Como se mencionó anteriormente, la eliminación está relacionada con el término V_{max}/K_M. Para los compuestos con valores similares de V_{max}, cuánto más bajo sea el valor de K más alta es la eliminación. Puesto que muchos sustratos de CYP2D6 tienen valores de K_M muy bajos, estos compuestos, como una clase, es más probable que muestren una depuración hepática elevada *in vivo*. La eliminación hepática elevada da lugar a semividas más cortas. También da lugar a una extracción hepática de primer paso mayor que puede producir biodisponibilidades orales bajas. Este punto está representado por los compuestos (7S,9S)-2-(2-pirimidil)-7-(succinamidometil)-prehidro-1H-pirido-[1,2-a]pirazina) ("sunipetrón") (K_M de aproximadamente 1 μM, semivida en humanos de aproximadamente 1 hora), (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxifenil)-metilaminopiperidina (K_M de aproximadamente 1 μM, semivida en humanos de aproximadamente 4,7 horas), (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanolol (K_M de aproximadamente 3-4 μM, semivida en humanos de aproximadamente 3-4 horas), y (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)-metilamino-piperidina (K_M de aproximadamente 1 μM, semivida en humanos de aproximadamente 8 horas), que son todos sustratos de CYP2D6.

Los dos primeros compuestos tienen valores de K_M en el intervalo de 1 μM. Las semividas en humanos para estos dos compuestos son de 1,1 y 4,7 horas, y los valores de biodisponibilidad oral en humanos para estos dos compuestos son 4,6% y 1,0%, respectivamente. Los valores de eliminación para los dos primeros compuestos, medidos después de la administración intravenosa en humanos, están en el intervalo de los valores limitantes del flujo sanguíneo, sugiriendo que la extracción hepática supera el 90%.

Se conocen varios compuestos que inhiben las reacciones de CYP2D6, tanto mediante inhibición "pura" como actuando como sustratos competitivos. A diferencia de otras muchas enzimas CYP, se conocen algunos inhibidores potentes para CYP2D6. Nuevamente, se cree que la interacción iónica entre el grupo amina catiónico del inhibidor y el residuo aniónico del aminoácido de CYP2D6 es al menos parcialmente responsable de la potencia de los inhibidores de CYP2D6. Dos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son la quinidina y la ajmalacina:



quinidina, K_i = 80 nM



ajmalacina, K_i = 4.6 nM

La quinidina representa un agente antiarrítmico comúnmente utilizado, mientras que la ajmalacina es un producto natural menos conocido con actividad vasodilatadora. Puesto que la quinidina es una sustancia administrada comúnmente, los estudios de interacción del fármaco se han realizado *in vivo* para este fármaco y los compuestos depurados por CYP2D6. La quinidina tiene el efecto de convertir un metabolizador rápido en el fenotipo de metabolizador lento mediante la inhibición de CYP2D6.

Además, recientemente se ha encontrado que los extractos del mosto de St. John contienen sustancias constituyentes que muestran actividad inhibidora del CYP, incluyendo la inhibición de CYP2D6. Ejemplos de sustancias constituyentes del extracto de St. John que muestran actividad inhibidora del CYP son hiperforina, I3, II8-biapigenina, hipericina y quercetina. Otros compuestos sin identificar también muestran actividad inhibidora del CYP.

Para los compuestos depurados por CYP2D6 el problema que se enfoca frecuentemente es la disparidad en las exposiciones entre los metabolizadores rápidos y lentos y la elevada variabilidad mostrada por los metabolizadores rápidos. Sin embargo, lo que a menudo se pasa por alto es el hecho de que estos compuestos tienen típicamente farmacocinéticas muy satisfactorias en los metabolizadores lentos. En los individuos que carecen de la enzima CYP2D6, los compuestos depurados por CYP2D6: (1) tienen típicamente valores de $t_{1/2}$ elevados y una biodisponibilidad oral elevada y (2) no muestran relaciones supraporporcionales dosis-exposición. Al carecer de la enzima CYP2D6, la variabilidad de las exposiciones al fármaco en los metabolizadores lentos no es mayor que las variabilidades mostradas por los compuestos que no son depurados por CYP2D6. Aunque se han hecho intentos para vincular la condición de metabolizadores lentos con la propensión a diversos estados patológicos, todavía no se ha establecido una relación causa-efecto definitiva. Así, puesto que los metabolizadores lentos representan un segmento de la población normal y saludable, no se prevé que el hecho de convertir metabolizadores rápidos en metabolizadores lentos por la administración de un inhibidor específico de CYP2D6 dé lugar a algún efecto adverso relativo a la inhibición de esta enzima.

Esta invención se refiere a la formulación conjunta o

al uso combinado de un inhibidor de CYP2D6 y un compuesto depurado por CYP2D6. Así, en lugar de evitar la interacción fármaco-fármaco, esta invención implica desarrollar intencionadamente una interacción tal que mejore las farmacocinéticas de compuestos terapéuticamente útiles, pero farmacocinéticamente defectuosos. Tal planteamiento es análogo a la utilización de formulaciones de liberación continua para intensificar las farmacocinéticas de los fármacos. Sin embargo, pese a modular la eliminación del fármaco por la limitación de la tasa de entrada, este método busca hacer lo mismo modulando la tasa de eliminación directamente. Además de alargar la semivida, un inhibidor de CYP2D6 intensificaría la exposición oral debido a la supresión de la extracción hepática de primer paso.

Sumario de la Invención

Esta invención se refiere a un procedimiento de administración de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (también denominada en todo este documento "Fármaco Terapéutico"), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, a un humano que necesita la actividad farmacéutica deseada de tal fármaco, en la que el Fármaco Terapéutico y el inhibidor de CYP2D6 no son el mismo compuesto. El

procedimiento anterior se denomina en lo sucesivo "Procedimiento de Combinación".

Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que contiene un resto alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la sertralina o la fluoxetina).

Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor del NMDA (N-metil-D-aspartato) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciara.

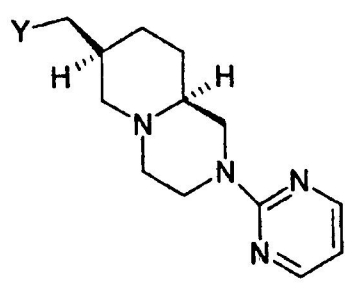
Esta invención también se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antidepresivo tricíclico

que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la desipramina, la imipramina o la clomipramina).

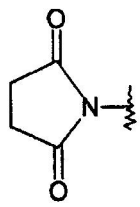
Una forma de realización preferida de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilamino-piperidina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización preferida de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es el sunipetrón o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

El sunipetrón tiene la siguiente estructura



en la que Y es un grupo de fórmula



Otra forma de realización preferida de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es el (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de otros fármacos para los que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 son los siguientes: mequitazina (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosina (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxibutinina (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin.PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidona (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogaína (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8 (1998)); delavirdina (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridina (Clin. Pharmcol. Ther., 63, 529-39 (1998)); prometazina (Rinshoyakon, 29, 231-38 (1998)); pimozida, (J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 428-37 (1998)); epinastina (Res. Comm. Md.

Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm., 53, 235-239 (1997)); procainamida (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); metanfetamina (Drug Metab. Dispos., 25, 1059-64 (1997)); tamoxifeno (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergolina (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)) y fluoxetina (Clin. Pharmcol. Ther., 60, 512-21 (1996)). Todas las referencias anteriores se incorporan al presente documento mediante referencias en su totalidad.

Ejemplos de otros fármacos para los que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, todos los cuales se mencionan, junto con sus respectivas rutas de biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (por ejemplo, O-desmetilación, hidroxilación, etc.), en M.F. Fromm et al. en Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997), son los siguientes: alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina,

perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina y zuclopentixol.

Otras formas de realización preferidas de esta invención se refieren al Procedimiento de Combinación en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que se emplea en tal procedimiento es la quinidina o la ajmalacina o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos compuestos.

Otras formas de realización de esta invención se refieren al procedimiento de Combinación, en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que se emplea en tal procedimiento, se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: sertralina (J. Clin. Psychopharm., 18, 55-61 (1998)); venlafaxina (Br. J. Pharm., 43, 619-26 (1997)); dexmedetomidina (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripenelamina, premetazina, hidroxizina, (Drug Metab. Dispos., 26, 531-39 (1998)); halofrintano y cloroquina, (Br. J. Clin. Pharm., 45, 315-(1998)); y moclobemida (Psychopharm., 135, 22-26 (1998)).

Una forma adicional de realización de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación en el que el inhibidor de CYP2D6 que se emplea en tal procedimiento es el mosto de St. John o un extracto o un constituyente del mismo.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (también denominada en todo este documento "Fármaco Terapéutico"), o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

(b) una cantidad de un inhibidor de CYP2D6, o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del trastorno o afección que el Fármaco Terapéutico mencionado en (a) tiene la finalidad de tratar; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que dicho fármaco y dicho inhibidor de CYP2D6 no son el mismo compuesto.

La composición farmacéutica anterior se denomina en lo sucesivo "Composición Farmacéutica de Combinación".

Las formas de realización preferidas de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-

trifluorometoxifenil)metilaminopiperidina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización preferidas de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es el (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización preferidas de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica es el sunipetrón una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición se

selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: mequitazina (J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 437-442 (1998)); tamsulosina (Xenobiotica, 28, 909-22 (1998)); oxibutinina (Pharmacogen., 8, 449-51 (1998)); ritonavir (Clin. PK, 35, 275-291 (1998)); iloperidona (J. Pharmacol. Exp. Ther., 286, 1285-93 (1998)); ibogaína (Drug Metab. Dispos., 26, 764-8(1998)); delavirdina (Drug Metab. Dispos., 26, 631-9 (1998)); tolteridina (Clin. Pharmcol. Ther., 63, 529-39 (1998)), prometazina (Rinshoyakon, 29, 231-38 (1998)); pimozida, J. Pharmacol, Exp. Ther., 285, 428-37 (1998)); epinastina (Res. Comm. Md. Path. Pharmacol., 98, 273-92 (1997)); tramodol (Eur. J. Clin. Pharm, 53, 235-239 (1997)); procainamida (Pharmacogenetics, 7, 381-90 (1997)); metanfetamina (Drug Metab. Dispos., 25, 1059-64 (1997)); tamoxifeno (Cancer Res., 57, 3402-06 (1997)); nicergolina (Br. J. Pharm., 42, 707-11 (1996)) y fluoxetina (Clin. Pharmcol. Ther., 60, 512-21 (1996)). Todas las referencias anteriores se incorporaron en el presente documento mediante referencias en su totalidad.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tales composiciones se

selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, todos los cuales se mencionan, junto con sus respectivas rutas de biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 (por ejemplo, O-desmetilación, hidroxilación, etc.), en M. F. Fromm et al. en Advanced Drug Delivery Reviews, 27, 171-199 (1997): alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina y zuclopentixol.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a las Composiciones Farmacéuticas de Combinación en las que el inhibidor de CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables: sertralina (J. Clin.

Psychopharm., 18, 55-61 (1998)); venlafaxina (Br. J. Pharm., 43, 619-26 (1997)); dexmedetomidina (DMD, 25, 651-55 (1997)); tripenelamina, premetazina, hidroxizina, (Drug Metab. Dispos., 26, 531-39 (1998)); halofrintano y cloroquina, (Br. J. Clin, Pharm., 45, 315-(1998)); y moclobemida (Psycopharm., 135, 22-26 (1998)).

Una forma adicional de realización de esta invención se refiere al Procedimiento de Combinación en el que el inhibidor de CYP2D6 que se emplea en tal procedimiento es el mosto de St. John o un extracto o un constituyente del mismo.

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la sertralina o la fluoxetina).

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 es un antagonista del receptor del NMDA (N-metil-D-aspartato) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

Esta invención también se refiere a una Composición

Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria.

Esta invención también se refiere a una Composición Farmacéutica de Combinación, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, es un antidepresivo tricíclico que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria (por ejemplo, la desipramina, la imipramina o la clomipramina).

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a la reversión, el alivio, la inhibición del progreso, o la prevención del trastorno o la afección a los que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal afección o trastorno. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, según se definió "tratamiento" inmediatamente antes.

El término "transformación oxidativa mediada por CYP2D6", como se usa en el presente documento, se refiere a las reacciones de oxidación catalizadas por CYP2D6 (por ejemplo, hidroxilación bencílica, aromática o alifática, O-

desalquilación, N-desalquilación, adición de cadenas laterales, sulfoxidación) a través de las que transcurre el metabolismo de los fármacos sustrato del CYP2D6.

Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se refiere tanto a los Procedimientos de Combinación, como se definieron anteriormente, en los que el Fármaco Terapéutico, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y el inhibidor del CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se administran juntos, como parte de la misma composición farmacéutica, y a los Procedimientos de Combinación en los que estos dos agentes activos se administran separadamente como parte de un régimen de dosificación apropiado ideado para obtener los beneficios de la terapia de combinación.

El régimen de dosificación apropiado, la cantidad administrada de cada dosis y los intervalos específicos entre dosis de cada agente activo dependerán del paciente que se trate y del origen y la gravedad de su afección. Generalmente, al llevar a cabo los procedimientos de esta invención, el Fármaco Terapéutico se administrará en una cantidad que oscila de un orden de magnitud menor que la cantidad que se sabe que es eficaz y farmacéuticamente aceptable para el uso del Fármaco Terapéutico solo (es decir, como un agente activo único) a la cantidad que se sabe que es eficaz y terapéuticamente aceptable para el uso del

Fármaco Terapéutico solo. Por ejemplo, la (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilaminopiperidina generalmente se administrará a un adulto humano de peso medio (aproximadamente 70 kg) en una cantidad que oscila de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg al día, en dosis únicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 0,07 mg/kg a aproximadamente 21 mg/kg. El (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable generalmente se administrará a un adulto humano de peso medio en una cantidad que oscila aproximadamente de 0,02 mg a aproximadamente 250 mg al día, en dosis únicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 250 mg al día. El sunipetrón se administrará generalmente a un adulto humano de peso medio en una cantidad que oscila de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg al día, en dosis únicas o divididas. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo del estado físico del paciente que se trate y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica escogida y del período y el intervalo de tiempo durante el que se lleve a cabo tal administración. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos dosis todavía mayores pueden emplearse sin causar

ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

Los Fármacos Terapéuticos, por ejemplo, (7S,9S)-2-(2-pirimidil)-7-(succinamidometil)-prehidro-1H-pirido-[1,2-a]pirazina) ("sunipetrón"), (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxifenil)-metilaminopiperidina, (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol, (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilaminopiperidina y los compuestos inhibidores de CYP2D6 y sus sales farmacéuticamente aceptables (tanto los Fármacos Terapéuticos como los inhibidores de CYP2D6, así como sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan también en lo sucesivo "agentes activos" individual o colectivamente) puede administrarse cada uno separadamente o pueden administrarse juntos, cada uno o ambos en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, tales agentes pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, disoluciones

inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden endulzarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, cada uno o ambos de los agentes activos anteriores están presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que oscilan aproximadamente del 5,0% al 70% en peso.

Para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina pueden emplearse junto con diversos desintegrantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con cohesionantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco a menudo son muy útiles para obtener comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; materiales preferidos con respecto a esto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean las suspensiones acuosas y/o

los elixires para la administración oral, el componente activo puede combinarse con diversos agentes endulzantes o aromatizantes, materias para dar color o colorantes, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden usarse las disoluciones de cualquiera o de ambos agentes activos, o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, empleadas en los procedimientos de esta invención tanto en aceite de sésamo o de cacahuete, como en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a pH mayor que 8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe convertirse en isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas para administrarse como inyecciones intravenosas. Las disoluciones aceitosas son adecuadas para administrarse como inyecciones intraarticulares, intramusculares y subcutáneas. La preparación de todas estas disoluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para aquellos expertos en la técnica.

Adicionalmente, también es posible administrar cada uno o ambos agente activos, o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, empleados en los procedimientos

de esta invención tópicamente cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel, y esto puede hacerse mediante cremas, gelatinas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Se puede determinar si una persona es un "metabolizador lento" o un "metabolizador rápido" midiendo las concentraciones del fármaco dextrometorfano y su metabolito dextrorfano en la sangre, la orina o la saliva de la persona después de que transcurra un período de tiempo tras la administración del fármaco. Una proporción dextrometorfano/dextrorfano inferior a 0,3 define un metabolizador rápido, mientras que si la misma proporción es mayor o igual a 0,3 define un metabolizador lento. Los períodos adecuados de tiempo de espera después de la administración del fármaco para este tipo de fenotipo son: aproximadamente de 4 a 8 horas para las mediciones en orina, de 2 a 8 horas para las mediciones plasmáticas y de tres a 8 horas para las mediciones en saliva. Tal procedimiento está descrito en Schmidt et al., Clin. Pharmacol. Ther., 38, 618, 1985.

El siguiente protocolo puede usarse para determinar el impacto que podría tener la coadministración de un inhibidor de CYP2D6 con un Fármaco Terapéutico, como se definió anteriormente, en la farmacocinética del Fármaco Terapéutico.

Procedimiento:

1. A los sujetos que se han predeterminado como metabolizadores extensivos (EM; aquellos individuos con actividad funcional de CYP2D6) se les administra una dosis oral de un compuesto que se ensaya como inhibidor de CYP2D6.

2. Concomitantemente, o en algún período de tiempo predeterminado después de la dosis del inhibidor de CYP2D6, a estos sujetos se les administra una dosis de un fármaco conocido para que se depure primariamente mediante metabolismo mediado por CYP2D6.

3. A los tiempos de 0 horas (predosis) y en puntos de tiempo predeterminados después de la administración del compuesto depurado por CYP2D6, se toman varias muestras sanguíneas de cada sujeto. Un ejemplo de tiempos de muestreo podría ser 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 y 72 horas.

4. La sangre (o el plasma o el suero) se analiza para determinar el compuesto depurado por CYP2D6 usando un procedimiento bioanalítico específico (tal como HPLC con detección UV o EM).

5. Las concentraciones sanguíneas del compuesto depurado por CYP2D6 se representan frente al tiempo, y a partir de esos datos se calcula la farmacocinética. Los parámetros farmacocinéticos que se miden son el área bajo la curva de la concentración frente al tiempo (AUC), la

concentración máxima (C_{max}), el tiempo de concentración máxima (T_{max}), la eliminación (CL), y la semivida ($t_{1/2}$).

6. Una segunda etapa del experimento implica la dosificación de los mismos sujetos con los compuestos depurados por CYP2D6 en ausencia del inhibidor de CYP2D6. Se repiten los pasos 3-5. (El orden de las dos etapas de este estudio no es importante, con tal que se aplique un período adecuado de terminación).

7. Las representaciones de la concentración frente al tiempo y los parámetros farmacocinéticos de las dos etapas del estudio se comparan y el efecto del inhibidor de CYP2D6 se calcula por comparación.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la administración de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, a un humano que necesita la actividad farmacéutica deseada de tal fármaco, en el que dicho fármaco y dicho inhibidor de CYP2D6 no son el mismo compuesto.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6 se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria; un antagonista del receptor del NMDA que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria; un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 (NK-1) que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria; un antidepresivo tricíclico que contiene un resto de alquilamina primaria, secundaria o terciaria; y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el cual el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo que consiste en

(2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metilamino-piperidina;

(1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol;

sunipetrón; y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediado por CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre el grupo que consiste en mequitazina, tamsulosina, oxibutinina, ritonavir, iloperidona, ibogaína, delavirdina, tolteridina, prometazina, pimozida, epinastina, tramodol, procainamida, metanfetamina, tamoxifeno, nicergolina, fluoxetina, alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol,

hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina, zuclopentixol y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se selecciona del grupo que consiste en quinidina, ajmalacina, sertralina, venlafaxina, dexmedetomidina, tripenelamina, premetazina, hidroxizina, halofrintano, cloroquina, moclobemida y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mosto de St. John o un extracto o un componente del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

(b) una cantidad de un inhibidor de CYP2D6, o una

sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del trastorno o la afección que el fármaco mencionado en "a" tiene la finalidad de tratar.

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable

en la que dicho fármaco y dicho inhibidor de CYP2D6 no son el mismo compuesto.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que está contenido en tal composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en

(2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)metilaminopiperidina;

sunipetrón;

(1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol; y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre el

grupo que consiste en mequitazina, tamsulosina, oxibutinina, ritonavir, iloperidona, ibogaína, delavirdina, tolteridina, prometazina, pimozida, epinastina, tramodol, procainamida, metanfetamina, tamoxifeno, nicergolina, fluoxetina, alprenolol, amiflamina, amitriptilina, aprindina, brofaromina, buturalol, cinarizina, clomipramina, codeína, debrisoquina, desipramina, desmetilcitalopram, dexfenfluramina, dextrometorfano, dihidrocodina, dolasetrón, encainida, etilmorfina, flecainida, flunarizina, fluvoxamina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, indoramina, imipramina, maprotilina, metoxianfetamina, metoxifenamina, metilendioximetanfetamina, metoprolol, mexiletina, mianserina, minaprina, procodeína, nortriptilina, N-propilajmalina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perhexilina, perfenazina, fenformina, prometazina, propafenona, propanolol, risperidona, esparteína, tioridazina, timolol, tomoxetina, tropisetrón, venlafaxina, zuclopentixol y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el inhibidor de CYP2D6, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se seleccionan entre el grupo que consiste en quinidina, ajmalacina, sertralina, venlafaxina, dexmedetomidina, tripenelamina, premetazina, hidroxizina, halofrintano, cloroquina, moclobemida y las

sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el inhibidor de CYP2D6 es mosto de St. John, o un extracto o un componente del mismo.

USO DE LOS INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACIÓN

Resumen

Esta invención se refiere al uso de un inhibidor de CYP2D6 en combinación con un fármaco que tiene el metabolismo catalizado por CYP2D6, en la que el fármaco y el inhibidor de CYP2D6 no son el mismo compuesto; y las composiciones farmacéuticas para dicho uso.

Los folios 113 y 114 son tarjetas ★2020128.
★03 de mayo 2000★

folio 115 extracto de Población
Noviembre 20 2002
202050.

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACION:

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/128,136

(32) FECHA DE PRESENTACION: 07-04-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL.

(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.

(72) INVENTOR/ES : RONALD SCOTT OBACH.

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : USO DE INHIBIDORES DE CYP2D6 EN TERAPIAS DE COMBINACION.

(57) RESUMEN :

Esta invención se refiere al uso de un inhibidor de CYP2D6 en combinación con un fármaco que tiene el metabolismo catalizado por CYP2D6, en la que el fármaco y el inhibidor de CYP2D6 no son el mismo compuesto; y las composiciones farmacéuticas para dicho uso.

112

Comercio
NDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

376

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones 106. [ ]
- Resumen 52 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

113

2000-04-05

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-024426

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,5 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 118
114

2000-05-03
435

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N°00-24426
CONCEPTO TÉCNICO N° 679

IPC: A61K 31/445

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO X	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI X NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI X NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI X NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO X	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO X	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☐	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO X	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI X NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 03 de mayo de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 679

EXPEDIENTE Nº 00-24426 IPC: A61K 31/445

- -El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo.

- -La reivindicación 6 no define ninguna composición farmacéutica como tal, porque los términos "una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el que el principal mecanismo de eliminación en humanos es la biotransformación oxidativa mediada po CYP2D6, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;", en primer lugar sino esta definido ningún principio activo como puede referirse a sal del mismo, en segundo lugar los "compuestos" están definidos en términos solamente de características de metabolismo lo cual es inaceptable en las reivindicaciones, ya que esos términos son insuficientes para determinar una sustancia de manera inequívoca. Lo mismo para "una cantidad de un inhibidor de CYP2D6 o una al del mismo.." ☞Además no se sabe que se quiere significar con"CYP2D6".
- -La reivindicación 10 no es clara, porque no se sabe que compuestos se quiere significar con los términos "Inhibidor de CYP2D6 es mosto de St John, o un extracto o un componente del mismo."

- -Se debe enviar nuevas tarjetas con el título modificado y el extracto para publicación debidamente diligenciado, con reivindicaciones de composición farmacéutica o sea que refleje realmente lo que se esta reclamando como invención.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 03 de mayo de 2000.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

120
116

2000-05-11
430

EXPEDIENTE 00-024426

AUTO 0956

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 11 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia