

00-34118

Organización CS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-34118

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos anticolinérgicamente activos y B-miméticos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/165, 31/00

71. SOLICITANTE Boehringer Ingelheim Pharma KG

DOMICILIO Ingelheim am Rhein, Alemania.

74. APODERADO Emilio Ferrero
Código No 1092

22. BOGOTÁ, D. C., 2000-05-17



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

00-34118

54. **TITULO**

NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE COMPUESTOS

ANTICOLINERGICAMENTE ACTIVOS Y B-MIMETICOS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K³¹/165, 31/00

71. **SOLICITANTE**

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, Alemania.

74. **APODERADO**

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

2000-05-17.

24



Superintendencia de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00074118 00000000 Folios: 100
Fecha (AMD): 2000-05-11 17:15:15
Trámite: 012 PATENTES I 1 REGISTRO/ ALL REPRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

D-55216 Ingelheim am Rhein

Ciudad

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.,

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Michel PAIRET

2- Dr. Richard REICHL

3- Prof. Dr. Alexander WALLAND

4- Dr. KarlHeinz BOZUNG

Identificación

Dirección

1- August-Gerlach-Str. 22, 55442 Stromberg, Alemania.

2- Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim, Alemania.

3- Wilhelm-Lauschner-Str. 20, 55218 Ingelheim am Rhein, Alemania.

4- Hindemithstrasse 39, Mainz, Alemania.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE
COMPUESTOS ANTICOLINERGICAMENTE ACTIVOS Y β -MIMETICOS**

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

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE
Convención de París

12 de Mayo de 1999

199 21 693.2

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud
Colo:10903-801-038.4
RCB/mrm-208

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/165, 31/00

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos de larga acción anticolinérgica y β -miméticos de larga acción, a procedimientos para su preparación y a su empleo en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

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



Recibo de la tasa respectiva *por v/r de \$ 608.000*



Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en 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: *Alemania No. 19921693.2*



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 *(1 pág.)*



Capítulo reivindicatorio



Tarjeta archivo propietarios según formato



Tarjeta archivo temático según formato



Extracto para publicación según formato



Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms



Otros Documentos



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

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos
anticolinérgicamente activos y β -miméticos

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos de larga acción anticolinérgica y β -miméticos de larga acción, a procedimientos para su preparación y a su empleo en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

10

Antecedentes de la invención

A partir del estado de la técnica es conocido que los β -
15 -miméticos así como anticolinérgicos se pueden emplear con éxito como broncoespasmolíticos para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias - tal como por ejemplo del asma -. Sin embargo, sustancias con una actividad β -simpatomimética - tal como por ejemplo el principio activo formoterol asimismo conocido por el estado
20 de la técnica - pueden estar ligadas, en el caso de la administración en el ser humano, con efectos secundarios indeseados.

Como efectos centrales se pueden manifestar una inquietud general, excitación, agripnia, miedo, temblor en los
25 dedos, sudoración y dolor de cabeza. En este caso, la aplicación por inhalación no excluye estos efectos secundarios, pero, por lo general, es algo menor que tras la administración por vía peroral o parenteral.

Los efectos secundarios de los β -simpatomiméticos en el
30 caso de la aplicación como agentes antiasmáticos se basan, sin embargo, sobre todo en los efectos β_1 estimulantes más o menos acusados en el corazón. Estos generan taquicardia, palpitaciones cardíacas, trastornos a modo de angina de pecho, así como arritmias [P.T. Ammon (comp.), Arzneimitteln-
35 nebenwirkungen y -wechselwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, pág. 584].

Descripción de la invención

Sorprendentemente, se encontró ahora que mediante la combinación de un β -simpatomimético de larga acción con un
5 anticolinérgico de larga acción se pueden reducir claramente los efectos secundarios antes mencionados.

De manera totalmente sorprendente se pudo encontrar en este caso, asimismo, que el efecto broncoespasmolítico del anticolinérgico de larga acción y del β -mimético de larga
10 acción se refuerzan en un efecto supra aditivo.

Con la combinación de principios activos conforme a la invención se puede esperar, por consiguiente, una actividad claramente mejorada - con respecto a las sustancias individuales y a combinaciones conocidas por el estado de la
15 técnica - tanto en el caso de COPD como también de asma.

Como β -miméticos de larga acción se pueden emplear en la combinación de principios activos conforme a la invención, preferiblemente, los siguientes principios activos:

Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol,
20 Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina, Tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}-etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona,
1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-
25 -2-butilamino]etanol,
1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,
30 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-
35 -metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,

5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol ó 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, eventualmente en
5 forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas así como, eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Preferiblemente, como β -miméticos de larga acción se emplean en la combinación de principios activos conforme a la
10 invención Formoterol, Salmeterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona,

1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

15 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,
20

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol o

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,
25

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

30 De manera particularmente preferida, en las composiciones de medicamentos conformes a la invención pasan a emplearse como β -mimético Formoterol o Salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por
35 adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

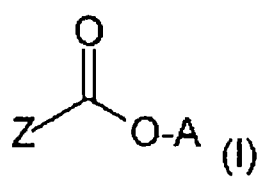
Tal como se ha mencionado precedentemente, los β -

miméticos de larga acción pueden transformarse y emplearse en forma de sus sales fisiológica y farmacológicamente compatibles. Para la preparación de las sales por adición de ácidos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, 5 ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, se pueden emplear mezclas de los ácidos antes mencionados.

10 Bajo el punto de vista del efecto broncoespasmolítico supra-aditivo se prefiere particularmente el fumarato de Formoterol (abreviado como Formoterol FU) como β -mimético de larga acción. - En este caso, el principio activo Formoterol puede emplearse como mezcla de enantiómeros o diastereoisóme-
15 ros o en forma de los enantiómeros/diastereoisómeros individuales. De importancia preferida de la misma categoría conforme a la invención puede pasar a emplearse el Salmeterol como β -mimético de larga acción, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, de los que el enantiómero (R) es
20 el más preferido, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

 Como anticolinérgicos de larga acción se adecúan básicamente los compuestos conocidos por el estado de la técnica tales como bromuro de glicopirronio así como ésteres
25 de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos tal como se conocen por la memoria de publicación europea 0 418 716 y la solicitud de patente internacional WO 92/16528 y a los que se hace con ello referencia en todo su contenido.

 Preferiblemente, en el marco de la invención entran en
30 consideración, como anticolinérgicos de larga acción, bromuro de glicopirronio, así como, en calidad de ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos, los compuestos de la fórmula (I),

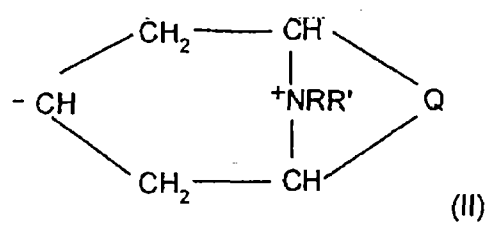


5

en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)

10



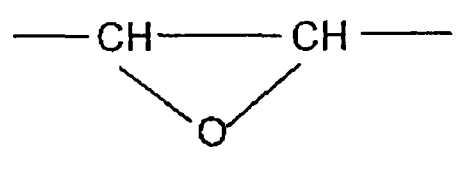
15

en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace

20

-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH- o



25

R significa un radical alquilo C₁-C₄, eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo,

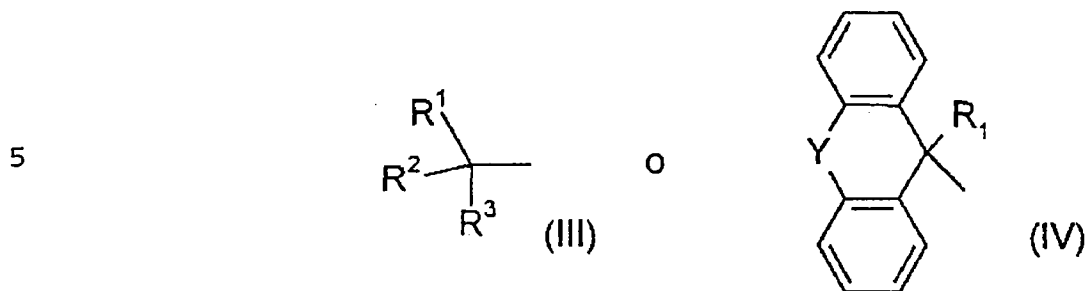
30

R' significa un radical alquilo C₁-C₄, y R y R' juntos pueden formar también un radical alquilenos C₄-C₆, y

a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión X,

35

Z representa uno de los grupos



10

en donde

- Y representa un enlace sencillo, un átomo de O o S o uno de los grupos $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH=CH}-$, $-\text{OCH}_2-$ o $-\text{SCH}_2-$;
- 15 R^1 significa hidrógeno, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo;
- R^2 significa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos
- 20 radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,
- R^3 significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
- 25 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

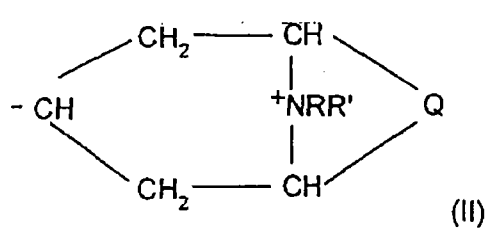
De manera particularmente preferida, en el marco de la invención entran en consideración, como anticolinérgicos de larga acción, bromuro de glicopirronio así como, en calidad

30 de ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos, los compuestos de la fórmula (I), en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)

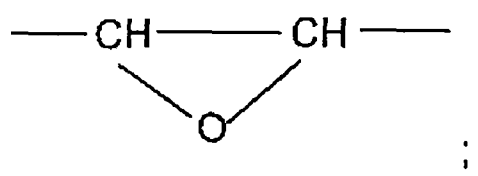
35

- 7 -



en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace
-CH=CH-, -CH₂-CH₂- o

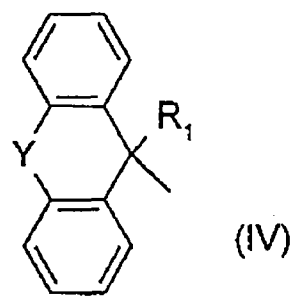
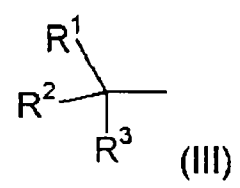


R significa un grupo metilo, etilo o propilo, eventualmente sustituido con flúor o hidroxilo,

R' significa metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo,

y
a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión X, elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro,

Z representa uno de los grupos



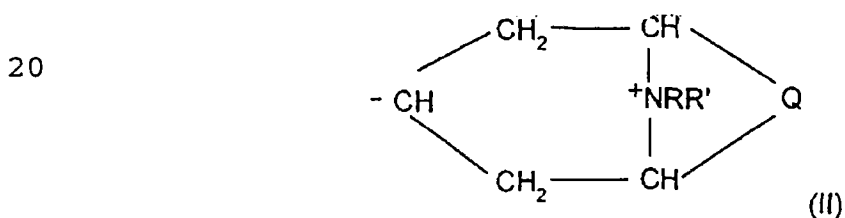
en donde

Y representa un enlace sencillo o un átomo de O;

- R¹ significa hidrógeno, OH, metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo;
- 5 R² significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,
- 10 R³ significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con flúor, cloro o metilo,
- eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

Conforme a la invención, de particular importancia son composiciones de medicamentos, en las que como anticolinérgicos de larga acción, encuentran aplicación compuestos de la fórmula (I), en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)

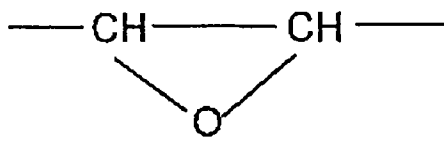


25

en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace
-CH=CH-, -CH₂-CH₂- o

30



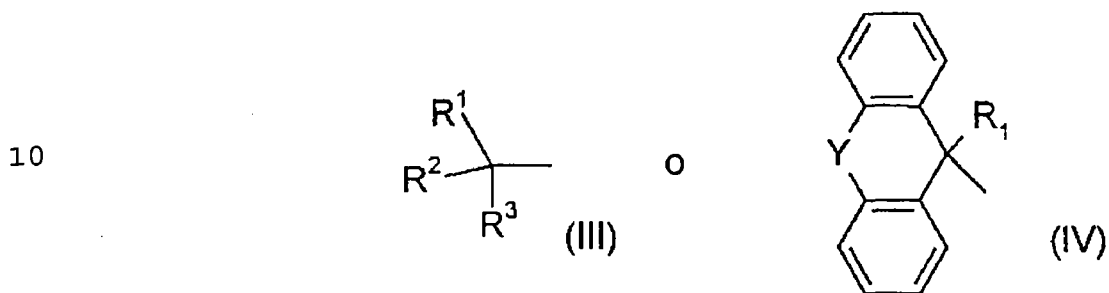
35

R significa metilo o etilo;

R' significa metilo,

y
a la carga positiva del átomo de N está enfrenteado
un equivalente del anión X = bromuro,
Z representa uno de los grupos

5



15 en donde

Y significa un átomo de O;

R¹ significa hidrógeno, OH o hidroximetilo;

R² significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexi-
lo;

20 R³ significa hidrógeno, un radical tienilo o fenilo,
eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros,
sus diastereoisómeros y sus mezclas.

De los compuestos precedentemente mencionados se
prefieren particularmente en el marco de la presente inven-
25 ción aquellos con la configuración 3-α.

Los principios activos anticolinérgicos descritos pueden
emplearse eventualmente en forma de los enantiómeros puros,
sus mezclas o racematos. De manera particularmente preferida
se emplea como anticolinérgico la sal de tiotropio - en
30 particular el bromuro de tiotropio [bromuro de
(1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(hidroxi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-
-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0²,⁴]nonano monohidrato - abbre-
viado tiotropio BR] -.

Como grupos alquilo (también en la medida en que sean
35 componentes de otros radicales) se consideran, si no se
define de otro modo, grupos alquilo con 1 a 4 átomos de

carbono ramificados y no ramificados. Por ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Si no se menciona de otro modo, por las designaciones propilo y butilo precedentemente mencionadas quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación propilo abarca a los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo, a n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo. Eventualmente, para la denominación de los radicales alquilo precedentemente mencionados también se utilizan abreviaturas habituales tales como Me para metilo, Et para etilo, etc.

Como grupos alcoxi (también en la medida en que sean componentes de otros radicales) se consideran, si no se define de otro modo, grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificados y no ramificados, puenteados a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, se mencionan: metoxi, etoxi, propoxi (= propiloxi) o butoxi (= butiloxi). También en este caso, si no se menciona de otro modo, quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras por las denominaciones propoxi y butoxi precedentemente mencionadas.

Como grupos alqueno se consideran puentes alqueno con 4 a 6 átomos de carbono, ramificados y no ramificados. Por ejemplo, se mencionan: butileno, pentileno, hexileno. Si no se menciona de otro modo, quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras por las denominaciones butileno, pentileno, hexileno precedentemente mencionadas. Por ejemplo, la denominación butileno abarca los isómeros n-butileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, etc.

Como halógeno se designa, en general, flúor, cloro, bromo o yodo.

Como anión X se designa, si no se menciona de otro modo, en general flúor, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, fumarato, citrato.

Las composiciones de principios activos conformes a la invención se administran preferiblemente en forma de un

aerosol de dosificación - sin embargo, también es posible cualquier otra forma de la administración por vía parenteral u oral. En este caso, la aplicación de aerosoles de dosificación materializa la forma de administración preferida, en particular en la terapia de enfermedades obstructivas de los pulmones o en el tratamiento del asma.

5 Junto a la aplicación en aerosoles de dosificación, que trabajan a base de gases propulsores, las combinaciones de principios activos conformes a la invención se aplican mediante los denominados nebulizadores con los que soluciones de sustancias farmacológicamente activas se pulverizan bajo alta presión de manera que resulta una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos nebulizadores es que se puede renunciar por completo al empleo de gases propulsores.

15 Habitualmente, las sustancias medicamentosas determinadas para la inhalación están disueltas en una solución acuosa o etanólica, siendo también adecuadas, en función de las propiedades de disolución de los principios activos, mezclas de disolventes a base de agua y etanol. Nebulizadores de este tipo se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT WO91/14468 y en la solicitud de patente internacional con el número de expediente PCT/EP96/04351, a las que con ello se hace referencia en su contenido. En el caso de los nebulizadores allí descritos, que también son conocidos bajo la denominación Respimat®, las soluciones con contenido en principio activo de volúmenes definidos se pulverizan a través de pequeñas boquillas bajo la aplicación de presiones elevadas, de manera que resultan aerosoles inhalables con un tamaño preferido de partículas entre 1 y 10, preferiblemente entre 2 y 5 micrómetros.

20 Como disolventes para el preparado medicamentoso son adecuadas, entre otras, mezclas que contienen, por ejemplo, etanol como disolvente.

Otros componentes del disolvente son, junto al agua, eventualmente otros co-disolventes y, asimismo, el preparado medicamentoso puede contener sustancias saboreantes y otros

coadyuvantes farmacológicos. Ejemplos de co-disolventes son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, 5 polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y polioxietileno-ésteres de ácidos grasos. Los co-disolventes son adecuados para aumentar la solubilidad de coadyuvantes y, eventualmente, de los principios activos.

10 Pueden estar incluidos otros coadyuvantes farmacológicos tales como, por ejemplo, agentes conservantes, en particular cloruro de benzalconio. La cantidad preferida de sustancia conservante, en particular de cloruro de benzalconio, oscila entre 8 y 12 mg/100 ml de solución.

15 Para evitar anomalías en la pulverización, pueden agregarse formadores de complejos a la combinación de principios activos. - Formadores de complejos adecuados son aquellos que son farmacológicamente compatibles, en particular aquellos que ya están admitidos como medicamentos por 20 Ley. Son particularmente adecuados EDTA, ácido nitrilotriacético, ácido cítrico y ácido ascórbico, al igual que sus sales. Es particularmente preferida la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético.

La proporción de la combinación de principios activos 25 disuelta en el preparado medicamentoso acabado oscila entre 0,001 y 5% - preferiblemente entre 0,005 y 3% en particular entre 0,01 y 2%. La concentración máxima de la sustancia medicamentosa depende de la solubilidad en el disolvente y de la dosificación necesaria para conseguir el efecto terapéuti- 30 co deseado.

Como ejemplo de formulación se pueden indicar las siguientes formas de preparados:

	Componentes	Composición en mg/100 ml
	bromuro de tiotropio	333,3 mg
	fumarato de Formoterol	333,3 mg
	cloruro de benزالconio	10,0 mg
5	EDTA	50,0 mg
	HCl (1 n)	hasta pH 3,4

	Componentes	Composición en mg/100 ml
	bromuro de tiotropio	333,3 mg
10	xinafoato de Salmeterol	666,6 mg
	cloruro de benزالconio	10,0 mg
	EDTA	50,0 mg
	HCl (1 n)	hasta pH 3,4

15

Junto a ello, las combinaciones de principios activos conformes a la invención pueden inhalarse también en forma de un polvo. La preparación de formas de administración de este tipo es conocida por el estado de la técnica. Estas contienen, junto a la combinación de principios activos de manera correspondiente a la presente invención, sustancias de soporte o coadyuvantes farmacológicamente inocuos - tal como, por ejemplo, lactosa microcristalina. La dosis prevista para la inhalación puede envasarse, por ejemplo, en cápsulas y tiene, por ejemplo, la siguiente composición.

	Componentes	Cantidad
	bromuro de tiotropio hidrato	6 µg
	fumarato de Formoterol x 2 H ₂ O	6 µg
30	lactosa monohidrato	hasta 25 mg

Hallazgos experimentales

Efecto broncoespasmolítico y cardiovascular de bromuro de tiotropio, fumarato de Formoterol así como de sus combinaciones después de la administración por inhalación de solución acuosa mediante Respimat® en perros narcotizados.

Material y método

10 18 perros de raza mixta con un peso corporal de 27 a 32 kg. Estancia en jaulas individuales o conjuntas, pienso estándar peletizado, última alimentación, aproximadamente 15 horas antes del comienzo del ensayo, agua potable sin limitaciones.

15 Después de la premedicación con 2 mg/kg de hidrocloreuro de morfina i.m. se inyectan lentamente por vía intravenosa 30 mg/kg de pentobarbital sódico (Nembutal®). Los animales están relajados con 10 mg/kg i.v. de suxametonio.

Después de las intubaciones, a los animales se les
20 practica la respiración artificial mediante un servo-ventilador 900 C (Firma Siemens) con aire ambiente y oxígeno (4:1), frecuencia 15/min, volumen respiratorio 6-8 l/min. Para el registro de la mecánica de la respiración se determina el flujo respiratorio mediante un tubo de presión dinámica
25 (Fleisch n° 1) que está instalado inmediatamente delante del tubo orotraqueal, un registrador y un amplificador de la presión diferencial DCB-4C. Un catéter se coloca en la tráquea y un segundo catéter (de globo) se coloca en el tramo pulmonar del esófago. Ambos se unen con un registrador y
30 amplificador de la presión diferencial para determinar la presión transpulmonar. Una calculadora de la mecánica respiratoria (IFD-Mühlheim) determina, a partir de los valres de presión registrados, la resistencia pulmonar (R). A partir de ello, un programa de ordenador VAS-1 LA (IFD-Mühlheim)
35 determina:

$$\text{Resistencia pulmonar} = \frac{\text{Presión máxima transpulmonar}}{\text{Flujo respiratorio}}$$

5

El registro de la frecuencia cardíaca se efectúa a través de electrocardiograma (derivación de las extremidades II) y cardiotaquímetro.

Después de un período de equilibrado de 30 min se
10 generan broncoespasmos breves mediante inyección i.v. de 10 $\mu\text{g/kg}$ de cloruro de acetilcolina, que se repiten 2 - 3 veces en el espacio de un intervalo de aproximadamente 10 min. Las sustancias de ensayo bromuro de tiotropio, fumarato de Formoterol, así como la combinación de ambas sustancias se
15 administran en forma de soluciones acuosas con el pulverizador BINEB (Respimat®). La aplicación de la combinación se efectúa con los componentes individuales a intervalos de aprox. 1 min. En el caso del sistema BINEB, el mecanismo desencadenante se efectúa al final de la fase de expiración,
20 y la solución pulverizada se comprime en la siguiente fase de inspiración a través de un bomba respiratoria en el árbol traqueobronquial.

Dosificaciones

25

Bromuro de tiotropio:	3 y 10 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$
Fumarato de Formoterol:	3 y 10 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$
Bromuro de tiotropio + fumarato de Formoterol:	3+3 μg o bien 10 + 10 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$

30

Las Tablas 1-6 muestran los valores de partida y los valores después del tratamiento con sustancia a lo largo de un tiempo de 180 min. En las figuras 1-2 se representan las inhibiciones porcentuales de los aumentos de resistencia
35 pulmonares inducidos por ACh a lo largo de un tiempo de 180 min.

Resultados

Los resultados están representados en las Tablas así como en las figuras. 3 y 10 μ g de bromuro de tiotropio o fumarato de Formoterol inhiben de manera escalonada por la dosis y claramente, la resistencia bronquial incrementada por inyección intravenosa de ACh. El efecto broncoespasmolítico máximo de Formoterol FU se manifiesta rápidamente con ambas dosificaciones, y la de tiotropio BR se retarda aproximadamente después de 60 min. La duración del efecto de Formoterol FU es relativamente breve, ante todo con las dosificaciones bajas, y la del tiotropio BR se mantiene, conforme a lo esperado, hasta el final del ensayo (180 min).

Con la combinación de 3 μ g de bromuro de tiotropio + 3 μ g de Formoterol FU se consigue una broncoespasmolisis del 90%, acusada y que se manifiesta muy rápidamente, que se mantiene prácticamente inalterada hasta el término del ensayo. El efecto protector de la combinación supera claramente a la de los componentes individuales, pero también a la suma de los efectos individuales de 3 μ g de bromuro de tiotropio y 3 μ g de Formoterol FU. Supera los efectos de 10 μ g de bromuro de tiotropio o bien de 10 μ g de fumarato de Formoterol (véase la figura 2).

El bromuro de tiotropio solo no tiene ningún tipo de influencia sobre la frecuencia cardíaca tanto con 3 μ g como también con 10 μ g. Por el contrario, Formoterol FU la aumenta de manera escalonada por la dosis y, ante todo, con la dosificación alta, como máximo en torno en más del 90%. También al término del ensayo se miden todavía valores superiores al 80%. Con las combinaciones 3 + 3 μ g, pero también 10 + 10 μ g de bromuro de tiotropio y fumarato de Formoterol, los efectos de la frecuencia están claramente debilitados y se sitúan por debajo del 30%.

Evaluación

Con la combinación del anticolinérgico con el β -mimético se realizan hallazgos totalmente sorprendentes con respecto a las sustancias individuales:

- 1. la rápida aparición del efecto
- 5 2. la larga duración del efecto
- pero, sobre todo,
- 3. el efecto broncoespasmolítico supra-aditivo y
- 4. los aumentos de frecuencia claramente menores, ante todo con la dosis elevada de Formoterol.
- 10 Con el preparado de combinación se puede esperar una actividad terapéutica claramente mejorada, tanto en el caso de COPD como también en el caso de asma, unida con la ventaja de los escasos efectos secundarios cardíacos.

15 Tablas

20 **Tabla 1:** Influencia de 3 μ g de bromuro de tiotropio sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 6.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	63,00	67,00	64,00	61,00	63,00	67,00	63,00	66,00
	87,50	87,00	84,00	82,00	87,00	81,00	89,00	87,00	87,00
	86,50	84,00	84,00	89,00	89,00	89,00	84,00	77,00	86,00
	109,50	115,00	115,00	116,00	120,00	121,00	104,00	105,00	105,00
	110,50	119,00	119,00	118,00	110,00	110,00	111,00	110,00	100,00
	85,50	85,00	87,00	90,00	93,00	97,00	97,00	92,00	96,00
Valor medio	91,00	92,17	92,67	93,17	93,33	93,50	92,00	89,00	90,00
emt	6,80	8,63	8,23	8,45	8,35	8,46	6,40	7,14	5,66

3 µg de bromuro de tiotropio. % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	-5,26	0,75	-3,76	-8,27	-5,26	0,75	-5,26	-0,75
	87,50	-0,57	-4,00	-6,29	-0,57	-7,43	1,71	-0,57	-0,57
	86,50	-2,89	-2,89	2,89	2,89	2,89	-2,89	-10,98	-0,58
	109,50	5,02	5,02	5,94	9,59	10,50	-5,02	-4,11	-4,11
	110,50	7,69	7,69	6,79	-0,45	-0,45	0,45	-0,45	-9,50
	85,50	-0,58	1,75	5,26	8,77	13,45	13,45	7,60	12,28
Valor medio	91,00	0,57	1,39	1,81	1,99	2,28	1,41	-2,30	-0,54
emt	6,80	1,99	1,83	2,25	2,72	3,42	2,62	2,53	2,93

5 **Tabla 2:** Influencia de 10 µg de bromuro de tiotropio sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 6.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	79,00	75,00	75,00	77,00	79,00	74,00	75,00	70,00
	87,50	96,00	91,00	88,00	89,00	90,00	85,00	83,00	83,00
	86,50	85,00	80,00	79,00	77,00	76,00	75,00	76,00	87,00
	109,50	104,00	102,00	101,00	101,00	101,00	103,00	103,00	105,00
	110,50	102,00	102,00	102,00	101,00	96,00	101,00	102,00	101,00
	85,50	76,00	75,00	76,00	77,00	74,00	73,00	74,00	74,00
Valor medio	91,00	90,33	87,50	86,83	87,00	86,00	85,17	85,50	86,67
emt	6,80	4,89	5,17	5,00	4,82	4,60	5,61	5,53	5,75

10 µg de bromuro de tiotropio, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	18,80	12,78	12,78	15,79	18,80	11,28	12,78	5,26
	87,50	9,71	4,00	0,57	1,71	2,86	-2,86	-5,14	-5,14
	86,50	-1,73	-7,51	-8,67	-10,98	-12,14	-13,29	-12,14	0,58
	109,50	-5,02	-6,85	-7,76	-7,76	-7,76	-5,94	-5,94	-4,11
	110,50	-7,69	-7,69	-7,69	-8,60	-13,12	-8,60	-7,69	-8,60
	85,50	-11,11	-12,28	-11,11	-9,94	-13,45	-14,62	-13,45	-13,45
Valor medio	91,00	0,49	-2,93	-3,65	-3,30	-4,14	-5,67	-5,26	-4,24
emt	6,80	4,68	3,84	3,66	4,25	5,23	3,84	3,86	2,70

5 **Tabla 3:** Influencia de 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 6.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	102,00	105,00	129,00	134,00	138,00	134,00	115,00	108,00
	133,00	123,00	140,00	162,00	165,00	159,00	153,00	147,00	140,00
	60,00	67,00	64,00	100,00	95,00	89,00	86,00	88,00	86,00
	80,50	91,00	95,00	110,00	100,00	95,00	94,00	94,00	96,00
	106,50	129,00	137,00	138,00	141,00	145,00	140,00	130,00	130,00
	92,50	107,00	116,00	125,00	126,00	128,00	128,00	120,00	120,00
Valor medio	94,50	103,17	109,50	127,33	126,83	125,67	122,50	115,67	113,33
emt	10,03	9,19	11,59	8,89	10,71	11,44	10,87	9,02	8,39

3 µg de fumarato de Formoterol,% de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	7,94	11,11	36,51	41,80	46,03	41,80	21,69	14,29
	133,00	-7,52	5,26	21,80	24,06	19,55	15,04	10,53	5,26
	60,00	11,67	6,67	66,67	54,33	48,33	43,33	46,67	43,33
	80,50	13,04	18,01	36,65	24,44	18,01	16,77	16,77	19,25
	106,50	21,13	28,64	29,58	32,39	36,15	31,46	22,07	22,07
	92,50	15,68	25,41	35,14	36,22	38,38	38,38	29,73	29,73
Valor medio	94,50	10,32	15,85	37,72	36,17	34,41	31,13	24,58	22,32
emt	10,03	3,99	3,99	6,24	5,25	5,28	5,10	5,12	5,36

5 **Tabla 4:** Influencia de 10 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 6.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	116,00	153,00	155,00	157,00	159,00	163,00	176,00	152,00
	133,00	145,00	136,00	191,00	204,00	207,00	210,00	209,00	205,00
	60,00	109,00	146,00	152,00	153,00	150,00	149,00	146,00	141,00
	80,50	96,00	120,00	144,00	156,00	156,00	140,00	140,00	130,00
	106,50	105,00	120,00	160,00	158,00	150,00	150,00	145,00	145,00
	92,50	122,00	122,00	130,00	135,00	140,00	140,00	135,00	135,00
Valor medio	94,50	115,50	132,83	155,33	160,50	160,33	158,67	158,50	151,33
emt	10,03	6,94	5,88	8,32	9,38	9,70	10,83	11,68	11,18

10 µg de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	22,75	61,90	64,02	66,14	68,25	72,49	86,24	60,85
	133,00	9,02	2,26	43,61	53,38	55,64	57,89	57,14	54,14
	60,00	81,67	143,33	153,33	155,00	150,00	148,33	143,33	135,00
	80,50	19,25	49,07	78,88	93,79	93,79	73,91	73,91	61,49
	106,50	-1,41	12,68	50,23	48,36	40,85	40,85	36,15	36,15
	92,50	31,89	31,89	40,54	45,95	51,35	51,35	45,95	45,95
Valor medio	94,50	27,20	50,19	71,77	77,10	76,65	74,14	73,79	65,59
emt	10,03	11,86	20,70	17,32	17,15	16,44	15,70	15,77	14,42

5 **Tabla 5:** Influencia de la combinación de 3 µg de tiotropio BR + 3 µg de Formoterol FU sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 6.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	110,00	112,00	110,00	110,00	110,00	106,00	106,00
	143,00	153,00	162,00	160,00	158,00	154,00	161,00	146,00	145,00
	95,00	106,00	109,00	111,00	121,00	119,00	108,00	114,00	107,00
	95,50	110,00	117,00	129,00	128,00	130,00	129,00	123,00	123,00
	112,00	127,00	120,00	115,00	115,00	104,00	112,00	107,00	96,00
	101,50	100,00	110,00	110,00	112,00	114,00	110,00	101,00	95,00
Valor medio	109,08	117,17	121,33	122,83	124,00	121,83	121,67	116,17	112,00
emt	7,31	8,07	8,33	7,69	7,31	7,37	8,47	6,73	7,78

3 µg de bromuro de tiotropio + 3 µg de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	2,33	4,19	2,33	2,33	2,33	-1,40	-1,40
	143,00	6,99	13,29	11,89	10,49	7,69	12,59	2,10	1,40
	95,00	11,58	14,74	16,84	27,37	25,26	13,68	20,00	12,63
	95,50	15,18	22,51	35,08	34,03	36,13	35,08	28,80	28,80
	112,00	13,39	7,14	2,68	2,68	-7,14	0,00	-4,46	-14,29
	101,50	-1,48	8,37	8,37	10,34	12,32	8,37	-0,49	-6,40
Valor medio	109,08	7,53	11,40	13,17	14,54	12,76	12,01	7,42	3,46
emt	7,31	2,91	2,87	4,86	5,38	6,41	5,12	5,55	6,23

5 **Tabla 6:** Influencia de la combinación de 10 µg de tiotropio BR + 10 µg de Formoterol FU sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 4.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	107,00	114,00	117,00	117,00	117,00	116,00	119,00
	143,00	150,00	154,00	171,00	180,00	182,00	181,00	168,00	168,00
	95,00	107,00	107,00	116,00	124,00	127,00	125,00	122,00	126,00
	95,50	116,00	117,00	120,00	127,00	129,00	130,00	120,00	123,00
Valor medio	110,25	120,00	121,25	130,25	137,00	138,75	138,25	131,50	134,00
emt	11,29	10,22	11,17	13,64	14,49	14,65	14,50	12,23	11,42

10 µg de bromuro de tiotropio + 10 µg de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	-0,47	6,05	8,84	8,84	8,84	7,91	10,70
	143,00	4,90	7,69	19,58	25,87	27,27	26,57	17,48	17,48
	95,00	12,36	12,36	22,11	30,53	33,68	31,58	28,42	32,63
	95,50	21,47	22,51	25,65	32,98	35,08	36,13	25,65	28,80
Valor medio	110,25	9,63	10,59	18,35	24,56	26,22	25,78	19,87	22,40
emt	11,29	4,77	4,80	4,29	5,44	6,04	5,97	4,61	5,06

Figuras

La figura 1 muestra la influencia de 3 µg de fumarato de Formoterol, 3 µg de bromuro de tiotropio, así como de la combinación 3 µg de bromuro de tiotropio + 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la resistencia bronquial de perros narcotizados, n = 6.

La figura 2 muestra la influencia de 10 µg de fumarato de Formoterol, 10 µg de bromuro de tiotropio, así como de la combinación 3 µg de bromuro de tiotropio + 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la resistencia bronquial de perros narcotizados, n = 6.

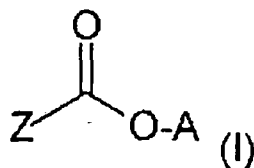
15

20

REIVINDICACIONES

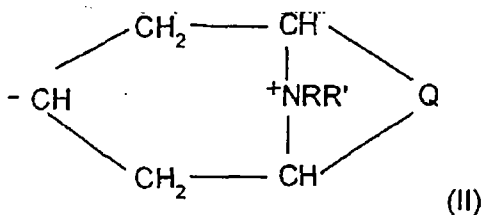
1.- Composición farmacéutica caracterizada porque
5 contiene un anticolinérgico de larga acción y un β -mimético
de larga acción.

2.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1,
caracterizada porque el anticolinérgico de larga acción se
elige de bromuro de glicopirronio o de los ésteres de
10 aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I)



en donde

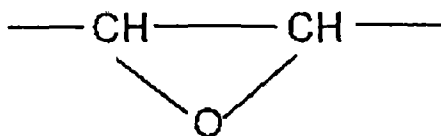
A representa un radical de la fórmula general (II)



en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace

-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH- o



;

5

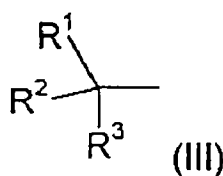
R significa un radical alquilo C₁-C₄, eventualmente sustituido con halógeno o hidroxí,

R' significa un radical alquilo C₁-C₄, y R y R' juntos pueden formar también un radical alquileo C₄-C₆, y

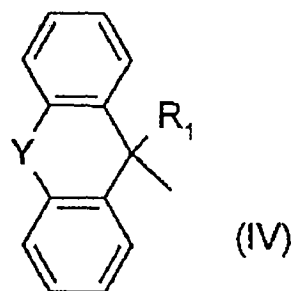
a la carga positiva del átomo de N está enfrenteado un equivalente de un anión X,

Z representa uno de los grupos

15



o



20

en donde

Y representa un enlace sencillo, un átomo de O o S o uno de los grupos -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -OCH₂- o -SCH₂-;

R¹ significa hidrógeno, OH, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ que puede estar eventualmente sustituido con hidroxí;

R² significa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,

R³ significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con

35

3.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el anticolinérgico de larga acción se elige de bromuro de glicopirronio o de los ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I), en donde

10



20

20



30

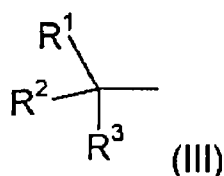
30

35

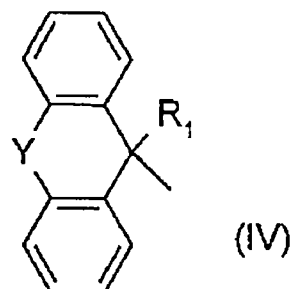
a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión X, elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro,

Z representa uno de los grupos

5



o



10

en donde

Y representa un enlace sencillo o un átomo de O;

R¹ significa hidrógeno, OH, metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo;

15

R² significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,

20

R³ significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con flúor, cloro o metilo,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

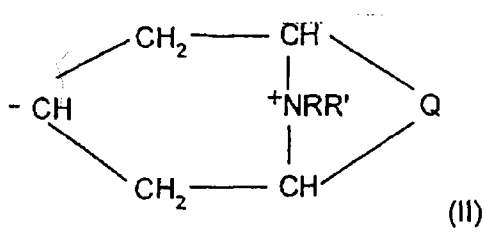
25

4.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el anticolinérgico de larga acción se elige de los ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I), en donde

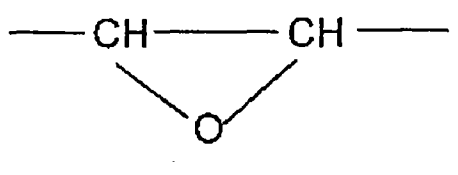
A representa un radical de la fórmula general (II)

30

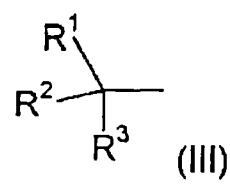
35



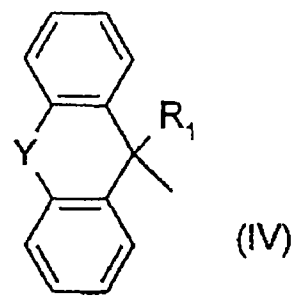
en la que
 Q significa uno de los grupos de doble enlace
 -CH=CH-, -CH₂-CH₂- o



R significa metilo o etilo;
 R' significa metilo,
 y
 a la carga positiva del átomo de N está enfrentado
 un equivalente del anión X = bromuro,
 Z representa uno de los grupos



o



en donde
 Y significa un átomo de O;
 R¹ significa hidrógeno, OH o hidroximetilo;
 R² significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexi-
 lo;
 R³ significa hidrógeno, un radical tienilo o fenilo,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

5.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizada porque el anticolinérgico de larga acción se elige de las sales del tiotropio.

6.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 5, caracterizada porque el anticolinérgico de larga acción es bromuro de tiotropio.

7.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el β -mimético de larga acción se elige del grupo Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina, Tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 20 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-25 -butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas así como, eventualmente, de sus 35 sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

8.- Composición farmacéutica según una de las reivindi-

caciones 1 a 7, caracterizada porque el β -mimético de larga acción se elige del grupo de Formoterol, Salmeterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2--feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona,

5 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

1- [3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

1- [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,

10 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,

1- [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol y

15 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente

20 de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

9.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el β -mimético de larga acción se elige de Formoterol y Salmeterol, eventualmente en

25 forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inócuas.

10.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el anticolinérgico de

30 larga acción es bromuro de tiotropio y el β -mimético de larga acción es fumarato de Formoterol.

11.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el anticolinérgico de

larga acción es bromuro de tiotropio y el β -mimético de larga

35 acción es Salmeterol.

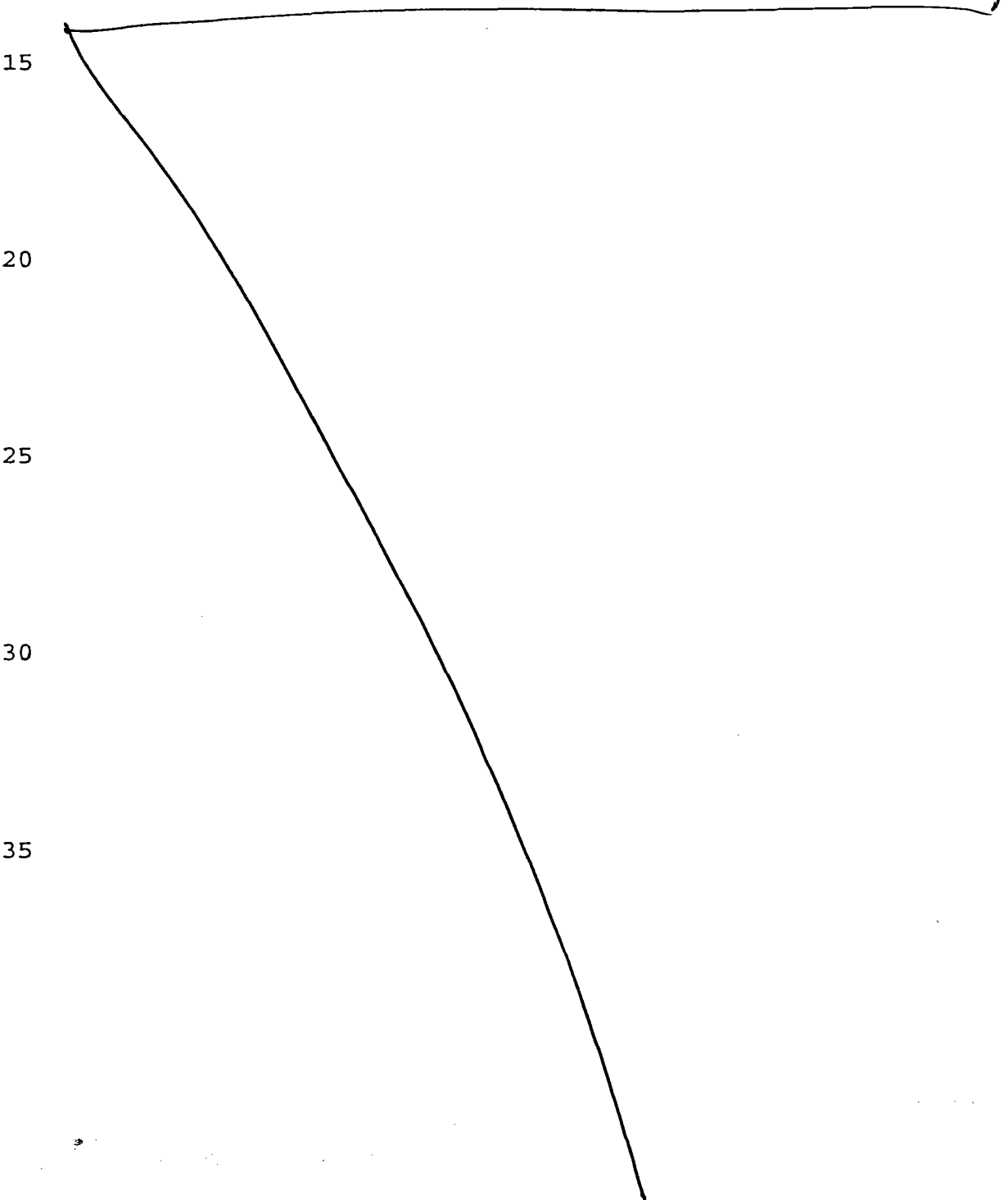
12.- Composición farmacéutica según una de las reivindi-

caciones 1 a 11, caracterizada porque es una composición farmacéutica aplicable por inhalación.

13.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un anticolinérgico de larga acción y un β -mimético de larga acción y, eventualmente, otros coadyuvantes y/o sustancias de soporte se mezclan y confeccionan según métodos en sí conocidos.

14.- Empleo de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

15.- Empleo según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o COPD.



RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas composiciones
5 de medicamentos a base de compuestos de larga acción anticolinérgica y β -miméticos de larga acción, a procedimientos para su preparación y a su empleo en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

(2110)
+

10

15

20

25

30

35

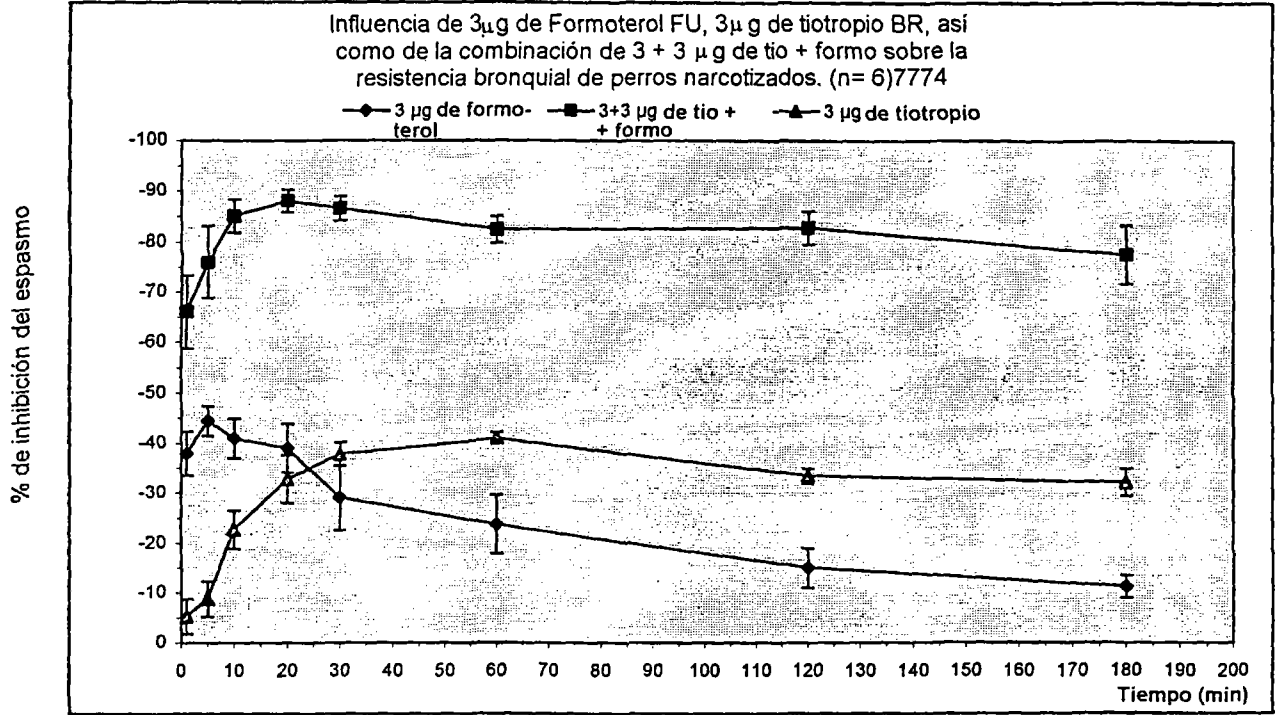


Fig. 1

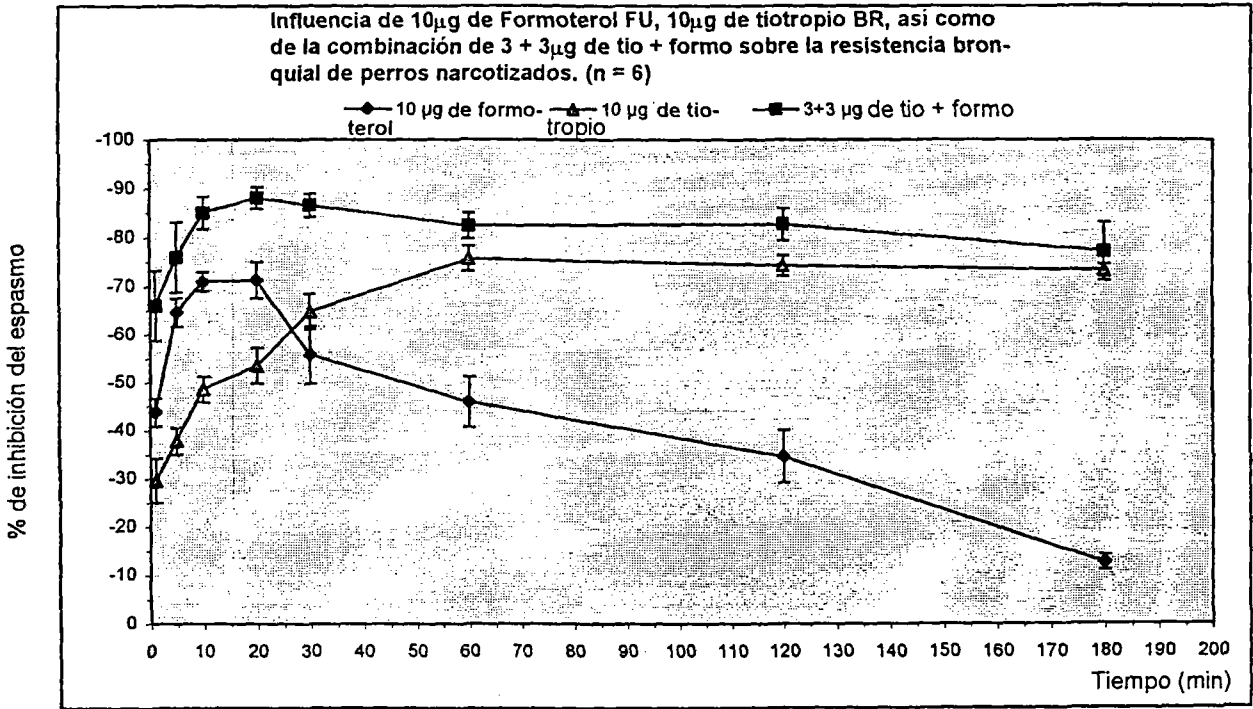


Fig. 2



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

10903
00569

35

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
141058
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Derechos cancelados: US\$ 6.00
Impuesto de Timbre: US\$ 100.00
Fondo Rotatorio:

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

NOTARIO SEXTO DEPARTAMENTO DE SANTO
DEPARTAMENTO DE SANTO
HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
ESTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME
TENDRO A LA VISTA

10 ABR 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CONSISTE

EXTENSIONES
MINISTERIO DE DEFENSIONES

141028

REGISTRACION DEL TEXTO
NO SE VERNE

63 MAY 17 AM 11:35

COPIA DE LA VERDAD
NOTA EFECTIVA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

10 ABR 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



111035-60

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme. 36

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG
wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

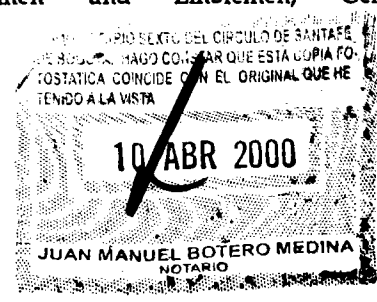
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und



© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-11 (MINUTA N° 12.1.1.4.1.a)



Weiter →

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslicenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüche, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

in/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.

ppa.

Unterschrift

Firma

Dr. Laudien

Dr. Kläs

LEGALIZACION

BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

UR.Nr. 449 /98

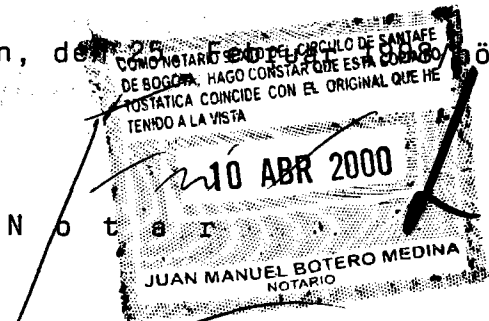
Vorstehende, vor mir gefertigte Namensunterschriften
von:

1. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl. Chemiker,
wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd K l ä s, Dipl. Chemiker,
wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

3
jen
zen
erh
ier
ing
von
ind
hen
cht
ben
ten
en,
zu
die
zu

ing
sie
die
eck
len

0.,
SU



Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert: DM 1.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1967
BGBI. I S. 861
DM 20,-
Mainz, den 6. MRZ. 1998

Amtsinhaber

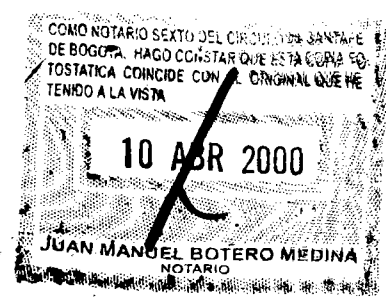
910 E 1

37

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



38

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

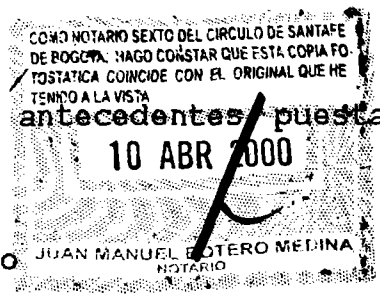
(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas
ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



LUZ APARICA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico

domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,

Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jö

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKostO de 26.7.1967

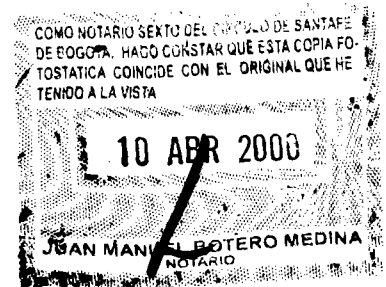
BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



LUZ ARIACA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de mayo de 1998.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

NO SE CONJUNE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

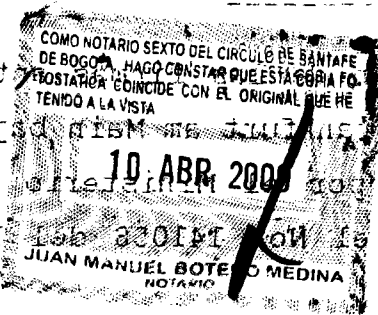
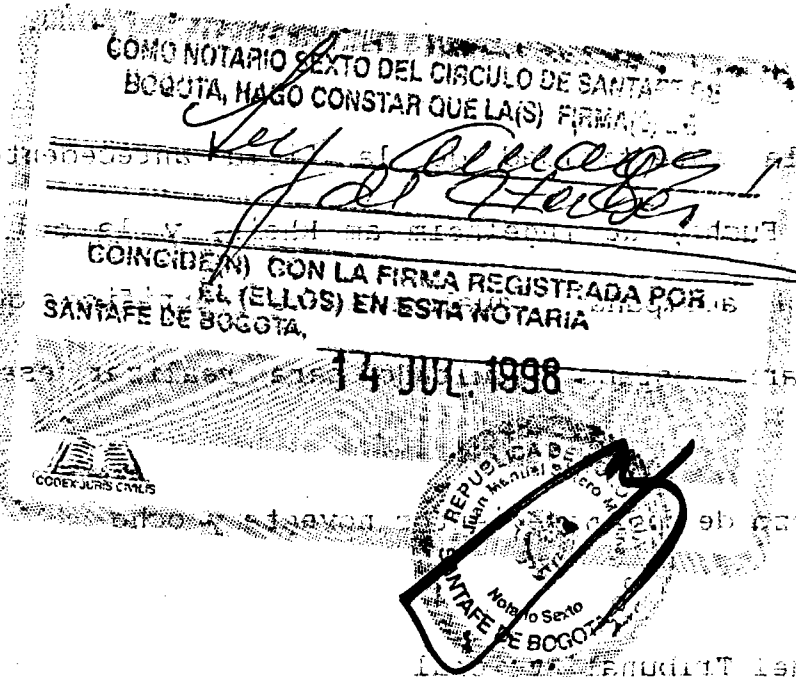
98 JUL 15 12:17
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

481949
CUTIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

LUS MARIA DE HEREDIA
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA

Redaccion Notarial



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su conservación.
Santa Fe de Bogotá, 10 de Julio de 1998.

El Presidente del Tribunal Regional de Santa Fe de Bogotá
(seleto redondo en tinta)
(St. Hans Hans Totterberg)
Fdo.: firma ilegible

El Español: la legalización de la copia de la
el Consulado de Colombia en Bogotá el No. 0270
del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones
Exteriores de Colombia bajo el No. 14038 del 14 de mayo de
1998.

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

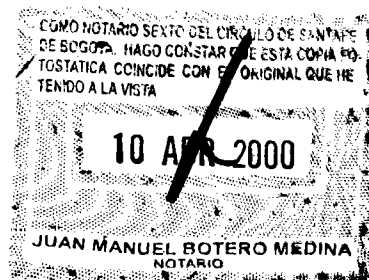
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



ps Los folios 42 a 46 son tarjetas y extracto para publicación de 202012*
* junio 17/2000*.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

10 JUN. 1998

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron, personalmente,

Reverendísimo
Don Rafael Emilio
Reverendísimo

Identificados con el documento

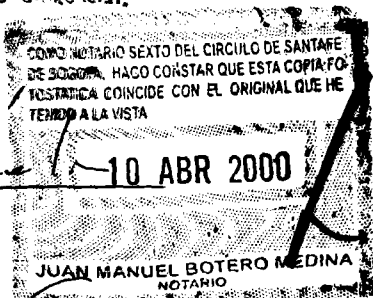
2877924

438019

y la(s) Libreta(s) de

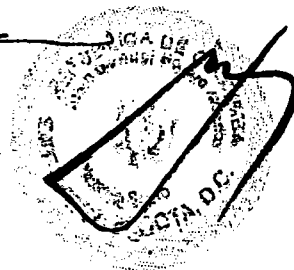
832 - 31929

del libro(s) en Bogotá, y declararon que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto
y con esta se firma esta diligencia.



Don Rafael Emilio

Emilio





Bescheinigung

Die BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG in Ingelheim/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anti-cholinergisch wirksamen Verbindungen und β -Mimetika"

am 12. Mai 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/445 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 21 693.2

Wallner

43
48

Neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und β -Mimetika.

1. Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neurtige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und β -Sympathomimetika.

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß β - Sympathomimetika sowie Anticholinergika als Bronchospamolytika zur Behandlung des Asthmas und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen erfolgreich eingesetzt werden können. Stoffe mit β -sympathomimetischer Wirksamkeit – wie z.B. der ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannte Wirkstoff Formoterol – können bei der Verabreichung am Menschen jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein.

Als zentrale Wirkungen können allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen auftreten. Dabei schließt die inhalative Anwendung diese Nebenwirkungen nicht aus, sie sind im allgemeinen jedoch etwas geringer als nach peroraler oder parenteraler Anwendung.

Die Nebenwirkungen der β -Sympathomimetika bei der Anwendung als Asthmamittel beruhen aber vor allem auf dem mehr oder weniger ausgeprägten β_1 -stimulierenden Wirkungen am Herzen. Sie erzeugen Tachycardie, Herzklopfen bedingt durch positive Inotropie, Angina-pectoris-artige Beschwerden sowie Arrhythmien [P.T. Ammon (Hrsg.), Arzneimittelnebenwirkungen und –wechselwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, S. 584].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch die Kombination eines β -Sympathomimetikums mit einem Anticholinergikum die oben erwähnten Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können.

44
X9

Völlig überraschend konnte dabei ebenfalls gefunden werden, daß sich die bronchospasmolytische Wirkung des Anticholinergikums und des β -Sympathomimetika in überadditiver Wirkung verstärken.

Mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann somit eine deutlich verbesserte Wirksamkeit – gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Einzelsubstanzen und Kombinationen - sowohl bei Asthma als auch bei COPD erwartet werden.

Als β -Mimetika können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination folgende Wirkstoffe – bevorzugt in Form ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - eingesetzt werden:

Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tulobuterol,

1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

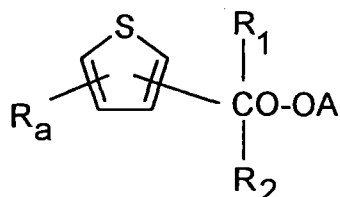
erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,

1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol oder
1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol.

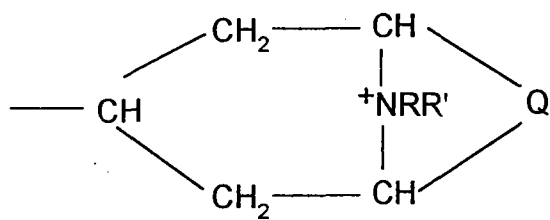
Unter dem Blickwinkel der überadditiven bronchospasmolytischen Wirkung wird insbesondere das Fumarat des Formoterols (abgekürzt mit Formoterol FU) als β -Mimetikum besonders bevorzugt. – Dabei kann der Wirkstoff Formoterol als Stereoisomeren- bzw. Diastereomerenmischung oder in Form der einzelnen Stereoisomere/Diastereomere eingesetzt werden.

Als Anticholinergika eignen sich grundsätzlich alle aus dem Stand der Technik bekannten Anticholinergika – wie z.B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Trosipiumchlorid oder Benzilsäure-N- β -fluorethyl-nortropinester-methobromid.

Bevorzugt werden Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, wie sie aus der Europäischen Offenlegungsschrift 0 418 716 und der internationalen Patentanmeldung WO 92/16528 bekannt sind und auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird, eingesetzt. Besonders bevorzugt werden Aminoalkohole Formel



in der A für einen Rest der allgemeinen Formel

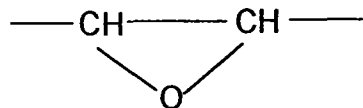


steht,

worin

Q eine der zweibindigen Gruppen

-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH = CH-,



und

R einen gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierten C₁-C₄-Alkylrest,

R' einen C₁ - C₄-Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C₄ - C₆-Alkylrest bilden können, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht (X),

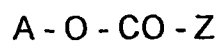
R₁ für einen Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

46
17

R₂ Wasserstoff, OH, C₁C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl,

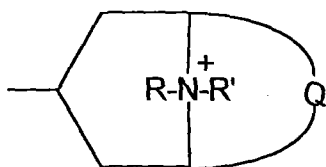
Ra für H, F, Cl oder CH₃ steht.

Daneben eignen sich Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

A für die Gruppe

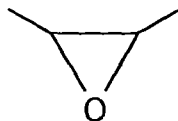


X⁻

(II)

steht, worin

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-,
-CH=CH- oder



R C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder OH,

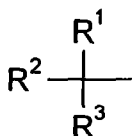
R' C₁-C₄-Alkyl bedeuten,

oder R und R' gemeinsam einen C₄-C₆-Alkylenrest bilden,

X⁻ für ein Äquivalent eines Anions, und

Z für die Gruppe

42

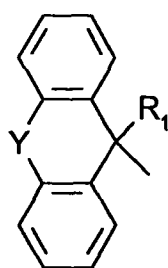


(III)

steht, worin

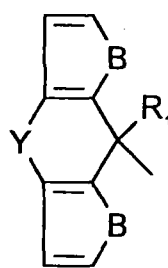
R₁ H, OH, CH₂OH,R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,a) Phenyl-, Furyl, Thienyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Pyridyl, C₅-C₇-Cycloalkenyl, oderb) einen gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen phenyl-, phenoxy-, thienyl-, furyl-, C₅-C₇-cycloalkyl- oder fluorsubstituierten C₁-C₆-Alkylrest bedeutet,

c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel



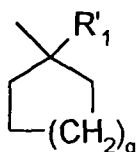
(IV)

oder



(V)

oder einen Rest der Formel



(VI)

darstellen kann, wobei B S oder CH=CH, R'₁ das gleiche wie R₁ und zusätzlich Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine

48
13

der Gruppen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-$ oder $-\text{SCH}_2-$ und q 1, 2 oder 3 repräsentiert.

Die beschriebenen Wirkstoffe können gegebenenfalls in Form der reinen Stereoisomeren bzw. Enantiomeren, deren Mischung bzw. Racemate eingesetzt werden.

Besonders bevorzugt wird ein Salz des Tiotropiums – insbesondere das Tiotropiumbromid [(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Hydroxy-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromid Monohydrat - abgekürzt Tiotropium BR] - als Anticholinergikum eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkompositionen werden vorzugsweise in Form eines Dosierungsaerosols verabreicht – es ist aber auch jede andere Form der parenteralen oder oralen Applikation möglich. Dabei verkörpert die Anwendung von Dosieraerosolen die bevorzugte Anwendungsform insbesondere bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen oder bei der Behandlung des Asthmas.

Neben der Anwendung in Dosieraerosolen, die auf der Basis von Treibgasen arbeiten, können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen mittels sog. Verneblern appliziert werden, mit denen Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

Üblicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

Derartige Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 und in der internationalen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen PCT/EP96/04351 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern, die auch unter der Bezeichnung RespiMat® bekannt sind, werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer bevorzugten Teilchengröße zwischen 1 und 10, bevorzugt zwischen 2 und 5 Mikrometer entstehen.

JK
A

Als Lösungsmittel für die Arzneimittelzubereitung sind u.a. Gemische geeignet, die beispielsweise Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmackstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Poloxyethylen-Fettsäureester. Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsstoff, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Zur Vermeidung von Sprühanomalien können der Wirkstoffkombination Komplexbildner zugesetzt werden. - Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylendiamtetraessigsäure.

Der Anteil der gelösten Wirkstoffkombination an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt zwischen 0.001 und 5 % - vorzugsweise zwischen 0.05 bei 30 %, insbesondere 0.01- bis 2 %. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Folgende Zubereitungsform sei als Formulierungsbeispiel angeführt:

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Tiotropium bromid	333.3 mg
Fomoterol Fumarat	333.3 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1N)	ad pH 3.4

50
ST

Daneben können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen auch in Form eines Pulvers inhaliert werden. Die Herstellung derartiger Darreichungsformen ist aus dem Stand der Technik bekannt. Sie enthalten neben der Wirkstoffkombination entsprechend der vorliegenden Erfindung pharmakologisch unbedenkliche Träger- oder Hilfsstoffe – wie z.B. mikrokristalline Lactose. Die zur Inhalation vorgesehene Dosis kann beispielsweise in Kapseln abgefüllt werden und hat z.B. folgende Zusammensetzung:

Formulierungsbestandteil	Menge
Formoterolfumarat 2H ₂ O	6 µg
Tiotropiumbromid Hydrat	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

51
376

2. Bronchospasmolytische und kardiovaskuläre Wirkung von Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie deren Kombination nach inhalativer Applikation wäßriger Lösung mittels Respimat® an narkotisierten Hunden.

2.1 MATERIAL UND METHODE

9 mischrassige Hunde mit einem Körpergewicht von 27 bis 32 kg. Haltung in Einzel- bzw. Sammelboxen, pelletiertes Standardfutter, letzte Fütterung ca. 15 Stunden vor Versuchsbeginn, Tränkewasser ad libitum.

Nach Prämedikation mit 2 mg/kg Morphinhydrochlorid i.m. werden 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium (Nembutal®) langsam intravenös injiziert. Die Tiere sind mit 1,0 mg/kg i.v. Suxamethonium relaxiert.

Die Tiere werden nach den Intubationen mittels eines Servo-Ventilators 900 C (Fa. Siemens) mit Raumluft und Sauerstoff (4:1) beatmet, Frequenz 15/min., Atemvolumen 6 – 8 l/min. Für die Registrierung der Atemmechanik wird der Atemfluß mittels Staudruckrohr (Fleisch Nr. 1), das unmittelbar vor dem Orotrachealtubus installiert ist, einem Differentialdruckaufnehmer und -verstärker DCB-4C bestimmt. Ein Katheter wird in der Trachea und ein zweiter (Ballon-)Katheter im Lungenabschnitt des Oesophagus plaziert. Beide werden verbunden mit einem Differenzialdruckaufnehmer und -verstärker zur Bestimmung des transpulmonalen Druckes. Ein Atemmechanik-Rechner (IFD-Mühlheim) ermittelt aus den registrierten Druckwerten den pulmonalen Widerstand (R). Ein Computerprogramm VAS-1 LA (IFD-Mühlheim) bestimmt daraus:

$$\text{Pulmonaler Widerstand} = \frac{\text{max. transpulmonaler Druck}}{\text{Atemfluß}}$$

Die Registrierung der Herzfrequenz erfolgt über EKG (Extremitätenableitung II) und Kardiotachometer.

5252

Nach einer Aquilibrierungsperiode von 30 min. werden kurzfristige Bronchospasmen durch i.v. Injektion von 10 µg/kg Acetylcholinchlorid erzeugt, die 2 – 3 x innerhalb eines ca. 10 min. Abstands wiederholt werden. Die Testsubstanzen Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombination beider Substanzen werden als wässrige Lösungen mit dem BINEB-Zerstäuber (Respimat®) verabreicht. Die Applikation der Kombination erfolgt mit den Einzelkomponenten in Abstand von ca. 5 min. Bei dem BINEB-System erfolgt der Auslösemechanismus am Ende der Expirationsphase und die zerstäubte Lösung wird in der folgenden Inspirationsphase per Atempumpe in den Tracheobronchialbaum gedrückt.

2.1.1 DOSIERUNGEN

Tiotropium Bromid: 3 und 10 µg/15 µl

Formoterol Fumarat: 3 und 10 µg/15 µl

Tiotropium Bromid + Formoterol Fumarat: 3 + 3 µg bzw. 10 + 10 µg/15 µl

Die Tabellen 1 – 6 zeigen die Ausgangswerte und die Werte nach Substanzbehandlung über die Zeit von 180 min. In den Abbildungen 1 – 2 sind die prozentualen Hemmungen der durch ACh-induzierten pulmonalen Widerstandserhöhungen über die Zeit von 180 min. dargestellt.

2.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen sowie in den Abbildungen dargestellt. 3 und 10 µg Tiotropium Bromid bzw. Formoterolfumarat hemmen den durch intravenöse Injektion von ACh erhöhten Bronchialwiderstand dosisabgestuft und deutlich. Die maximale bronchospasmolytische Wirkung von Formoterol FU tritt mit beiden Dosierungen rasch ein, die von Tiotropium BR verzögert etwa nach 60 min. Die Wirkdauer von Formoterol FU ist vor allem mit den niedrigen Dosierungen verhältnismäßig kurz, die des Tiotropium BR erwartungsgemäß, bis zum Versuchsende (180 min.), anhaltend.

Mit der Kombination von 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol FU wird eine ausgeprägte, sehr schnell einsetzende Bronchospasmolyse von 90 % erzielt, die bis

5358

zum Versuchsende nahezu unverändert anhält. Die protektive Wirkung der Kombination übertrifft die der Einzelkomponenten überaus deutlich, aber auch die Summe der Einzeleffekte von

3 µg Tiotropium Bromid und 3 µg Formoterol FU. Sie übertrifft, die Effekte von 10 µg Tiotropium Bromid bzw. 10 µg Formoterol Fumarat (vgl. Abbildung 2).

Tiotropium Bromid alleine hat sowohl mit 3 µg als auch mit 10 µg keinerlei Einfluß auf die Herzfrequenz. Formoterol FU steigert sie hingegen dosisabgestuft und vor allem mit der hohen Dosierung maximal um über 90 %. Auch am Versuchsende werden noch Werte von über 80 % gemessen. Mit den Kombinationen 3 + 3 µg, aber auch 10 + 10 µg Tiotropium Bromid und Formoterol Fumarat sind die Frequenzeffekte deutlich abgeschwächt und liegen unter 30 %.

2.3 BEURTEILUNG

Mit der Kombination des Anticholinergikums mit dem β -Mimetikum werden gegenüber den Einzelstoffen völlig überraschende Befunde erhoben:

1. der schnelle Wirkungseintritt
2. die lange Wirkungsdauer

vor allem aber

3. die überadditive bronchospasmolytische Wirkung und
4. die deutlich geringeren Frequenzanstiege, vor allem mit der hohen Formoteroldosis.

Mit dem Kombinationspräparat kann eine deutlich verbesserte therapeutische Wirksamkeit sowohl bei COPD als auch bei Asthma erwartet werden, verbunden mit dem Vorteil der geringeren kardialen Nebenwirkungen.

54
57

3. TABELLEN

Tabelle 1: Einfluß von 3 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz
narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels
Respimat[®], n = 2.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	63,00	67,00	64,00	61,0	63,00	67,00	63,00	66,00
	87,50	87,00	84,00	82,00	87,0	81,00	89,00	87,00	87,00
Mittel-	77,00	75,00	75,50	73,00	74,0	72,00	78,00	75,00	76,50
wert									
sem	10,50	12,00	8,50	9,00	13,0	9,00	11,00	12,00	10,50

3 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	-5,26	0,75	-3,76	-8,2	-5,26	0,75	-5,26	-0,75
	87,50	-0,57	-4,00	-6,29	-0,5	-7,43	1,71	-0,57	-0,57
Mittel-	77,00	-2,92	-1,62	-5,02	-4,4	-6,35	1,23	-2,92	-0,66
wert									
sem	10,50	2,35	2,38	1,26	3,8	1,08	0,48	2,35	0,09

60
55

Tabelle 2: Einfluß von 10 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz
narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels
Respimat®, n = 2.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	79,00	75,00	75,00	77,0	79,00	74,00	75,00	70,00
	87,50	96,00	91,00	88,00	89,0	90,00	85,00	83,00	83,00
Mittel- wert	77,00	87,50	83,00	81,50	83,0	84,50	79,50	79,00	76,50
sem	10,50	8,50	8,00	6,50	6,0	5,50	5,50	4,00	6,50

10 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	18,80	12,78	12,78	15,7	18,80	11,28	12,78	5,26
	87,50	9,71	4,00	0,57	1,7	2,86	-2,86	-5,14	-5,14
Mittel- wert	77,00	14,26	8,39	6,68	8,7	10,83	4,21	3,82	0,06
sem	10,50	4,54	4,39	6,11	7,0	7,97	7,07	8,96	5,20

50
et

Tabelle 3: Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz
narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels
Respimat®, n = 3.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	102,00	105,00	129,00	134,0	138,00	134,00	115,00	108,00
	133,00	123,00	140,00	162,00	165,0	159,00	153,00	147,00	140,00
	60,00	67,00	64,00	100,00	95,0	89,00	86,00	88,00	86,00
Mittel- wert	95,83	97,33	103,00	130,33	131,3	128,67	124,33	116,67	111,33
sem	21,08	16,33	21,96	17,91	20,2	20,74	19,94	17,05	15,68

3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	7,94	11,11	36,51	41,8	46,03	41,80	21,69	14,29
	133,00	-7,52	5,26	21,80	24,0	19,55	15,04	10,53	5,26
	60,00	11,67	6,67	66,67	54,3	48,33	43,33	46,67	43,33
Mittel- wert	95,83	4,03	7,68	41,66	41,4	37,97	33,39	26,30	20,96
sem	21,08	5,87	1,76	13,20	9,9	9,24	9,19	10,68	11,49

5762

Tabelle 4: Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz
narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat[®],
n = 3.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	116,00	153,00	155,00	157,0	159,00	163,00	176,00	152,00
	133,00	145,00	136,00	191,00	204,0	207,00	210,00	209,00	205,00
	60,00	109,00	146,00	152,00	153,0	150,00	149,00	146,00	141,00
Mittelwert	95,83	123,33	145,00	166,00	171,3	172,00	174,00	177,00	166,00
sem	21,08	11,02	4,93	12,53	16,3	17,69	18,45	18,19	19,76

10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	22,75	61,90	64,02	66,1	68,25	72,49	86,24	60,85
	133,00	9,02	2,26	43,61	53,3	55,64	57,89	57,14	54,14
	60,00	81,67	143,33	153,33	155,0	150,00	148,33	143,33	135,00
Mittelwert	95,83	37,81	69,16	86,99	91,5	91,30	92,90	95,57	83,33
sem	21,08	22,28	40,89	33,69	31,9	29,58	28,03	25,31	25,91

38
63

Tabelle 5: Einfluß der Kombination von 3 µg Tiotropium BR + 3 µg Formoterol FU auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 4.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	110,00	112,00	110,0	110,00	110,00	106,00	106,00
	143,00	153,00	162,00	160,00	158,0	154,00	161,00	146,00	145,00
	95,00	106,00	109,00	111,00	121,0	119,00	108,00	114,00	107,00
	95,50	110,00	117,00	129,00	128,0	130,00	129,00	123,00	123,00
Mittelwert	110,25	119,00	124,50	128,00	129,2	128,25	127,00	122,25	120,25
sem	11,29	11,37	12,63	11,44	10,2	9,51	12,28	8,64	9,12

3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	2,33	4,19	2,3	2,33	2,33	-1,40	-1,40
	143,00	6,99	13,29	11,89	10,4	7,69	12,59	2,10	1,40
	95,00	11,58	14,74	16,84	27,3	25,26	13,68	20,00	12,63
	95,50	15,18	22,51	35,08	34,0	36,13	35,08	28,80	28,80
Mittelwert	110,25	8,32	13,22	17,00	18,5	17,85	15,92	12,37	10,36
sem	11,29	3,37	4,16	6,56	7,3	7,82	6,88	7,21	6,85

59
26x

Tabelle 6: Einfluß der Kombination von 10 µg Tiotropium Bromid + 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 4.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	107,00	114,00	117,0	117,00	117,00	116,00	119,00
	143,00	150,00	154,00	171,00	180,0	182,00	181,00	168,00	168,00
	95,00	107,00	107,00	116,00	124,0	127,00	125,00	122,00	126,00
	95,50	116,00	117,00	120,00	127,0	129,00	130,00	120,00	123,00
Mittelwert	110,25	120,00	121,25	130,25	137,0	138,75	138,25	131,50	134,00
sem	11,29	10,22	11,17	13,64	14,4	14,65	14,50	12,23	11,42

10 µg Tiotropium Bomid + 10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	-0,47	6,05	8,84	8,8	8,84	7,91	10,70
	143,00	4,90	7,69	19,58	25,87	27,2	26,57	17,48	17,48
	95,00	12,36	12,36	22,11	30,53	33,6	31,58	28,42	32,63
	95,50	21,47	22,51	25,65	32,98	35,0	36,13	25,65	28,80
Mittelwert	110,25	9,63	10,59	18,35	24,56	26,2	25,78	19,87	22,40
sem	11,29	4,77	4,80	4,29	5,44	6,0	5,97	4,61	5,06

60
65

4. ABBILDUNGEN

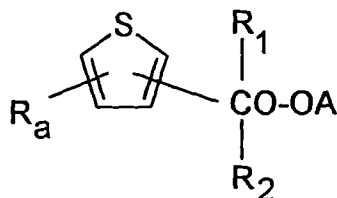
Fig. 1 zeigt den Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat, 3 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde, n = 2 – 4.

Fig. 2 zeigt den Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat, 10 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde, n = 2 – 4.

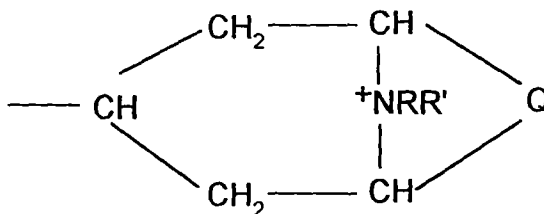
66

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Anticholinergikum und ein β -Mimetikum enthält.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum aus der Gruppe Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Trosipiumchlorid oder Benzilsäure-N- β -fluorethylnortropinestermethobromid ausgewählt ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum ein Ester eines Alkohols mit einer Azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-Struktur ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung der nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum folgender allgemeiner Formel entspricht



in der A für einen Rest der allgemeinen Formel



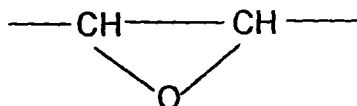
steht,

62
67

worin

Q eine der zweibindigen Gruppen

-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, CH = CH-,



und

R einen gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierten C₁-C₄-Alkylrest,

R' einen C₁ - C₄-Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen

C₄ - C₆-Alkylenrest bilden können, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions

gegenübersteht (X), R₁ für einen Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl-

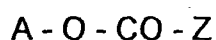
oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und

Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

R₂ Wasserstoff, OH, C₁C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl,

R_a für H, F, Cl oder CH₃ steht.

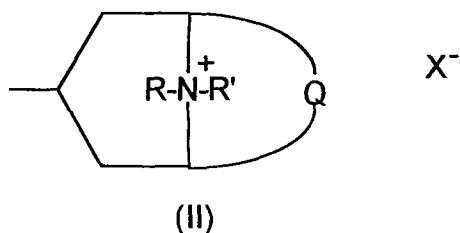
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum durch den Wirkstoff Tiotropium bzw. durch eines seiner Salze verkörpert wird.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung der nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum folgender allgemeiner Formel entspricht



in der

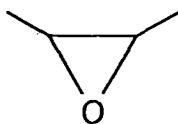
68

A für die Gruppe



steht, worin

Q eine der zweibindigen Gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder



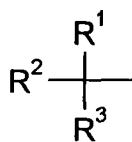
R C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder OH,

R' C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

oder R und R' gemeinsam einen C_4 - C_6 -Alkylenrest bilden,

X⁻ für ein Äquivalent eines Anions, und

Z für die Gruppe



steht, worin

R₁ H, OH, CH_2OH ,

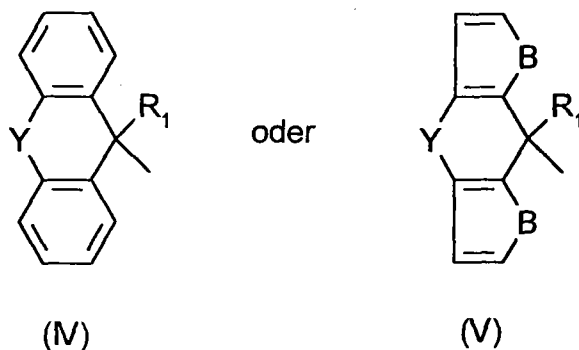
R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,

a) Phenyl-, Furyl-, Thienyl-, C_5 - C_7 -Cycloalkyl, Pyridyl, C_5 - C_7 -Cycloalkenyl, oder

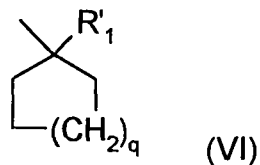
84
69

b) einen gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen phenyl-, phenoxy-, thienyl-, furyl-, C₅-C₇-cycloalkyl- oder fluorsubstituierten C₁-C₆-Alkylrest bedeutet,

c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel



oder einen Rest der Formel



darstellen kann, wobei B S oder CH=CH, R'₁ das gleiche wie R₁ und zusätzlich Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -OCH₂- oder -SCH₂- und q 1, 2 oder 3 repräsentiert.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das β -Mimetikum aus der Gruppe Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tulobuterol,

1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

5
70

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,

1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol oder
1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol
ausgewählt ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das β -Mimetikum Formoterol oder eines seiner Salze verkörpert.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Anwendung zur Inhalation nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Hilfsstoffen und Lösungsmitteln.
10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Anticholinergikum und ein β -Mimetikum und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe nach an sich bekannten Methoden mischt und konfektioniert.
11. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma oder COPD.

600
51

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neurtige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und mit β -Sympathomimetika.

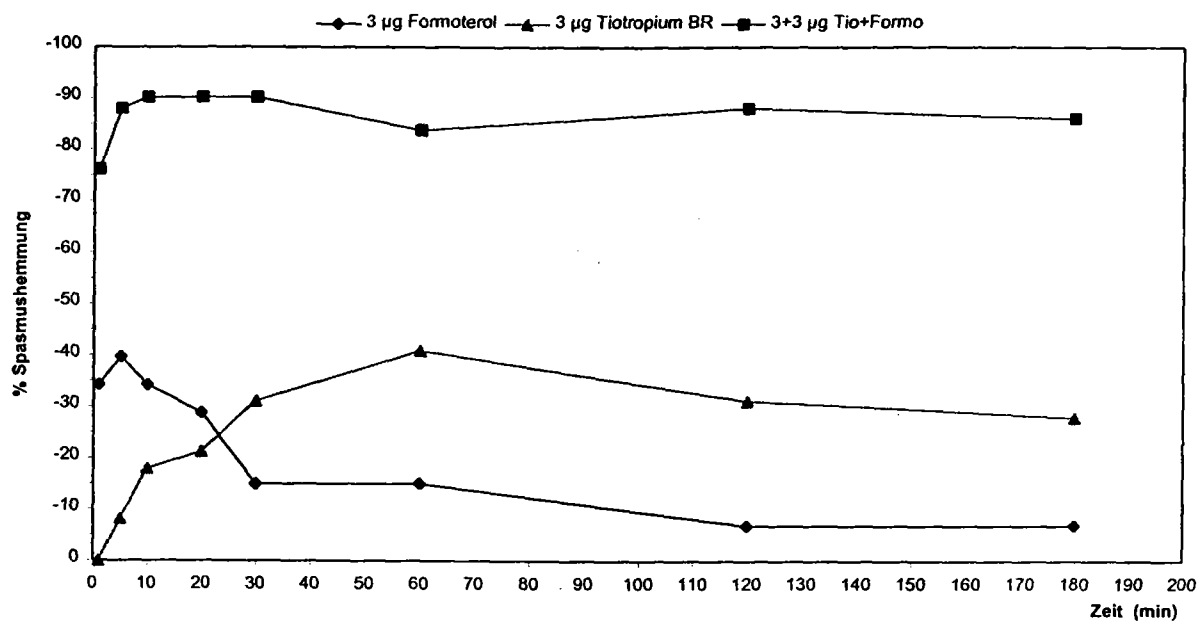


Fig. 1

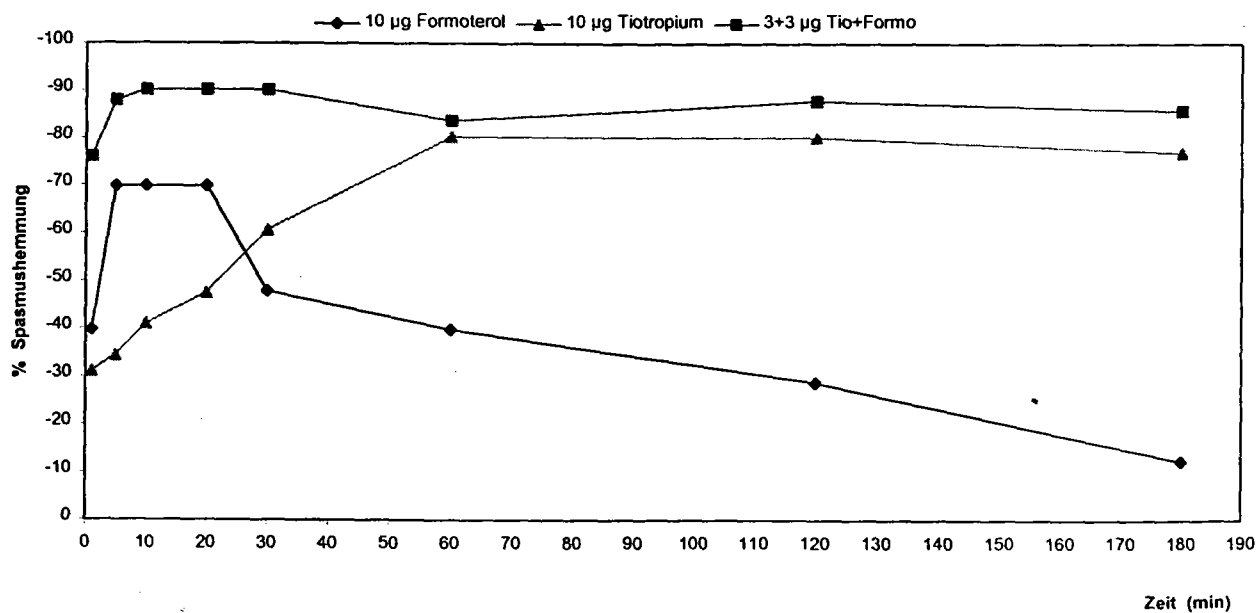


Fig. 2

REPÚBLICA FEDERAL ALEMANA



Certificación

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG en Ingelheim/Alemania, ha presentado en la Oficina de Patentes y Marcas Alemana el 12 de Mayo de 1999 una solicitud de Patente de Invención con el título:

"Nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos anticolinérgicamente activos y β -miméticos"

Los documentos anejos son reproducción fiel y exacta de los originales de esta solicitud de Patente.

A la solicitud le ha asignado temporalmente la Oficina de Patentes y Marcas Alemana el símbolo A 61 K 31/445 de la Clasificación Internacional de Patentes.

München, 29 de Febrero de 2000

El Presidente de la
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
Por Autorización

Fdo.: Wallner

N° de Expediente: 199 21 693.2

69
74

Nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos
anticolinérgicamente activos y β -miméticos

5 1. Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos de acción anticolinérgica y β -simpatomiméticos.

10 A partir del estado de la técnica es conocido que los β -simpatomiméticos así como anticolinérgicos se pueden emplear con éxito como broncoespasmolíticos para el tratamiento del asma y de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Sin embargo, sustancias con una actividad β -simpatomimética - tal como por ejemplo el principio activo formoterol
15 asimismo conocido por el estado de la técnica - pueden estar ligadas, en el caso de la administración en el ser humano, con efectos secundarios indeseados.

Como efectos centrales se pueden manifestar una inquietud
20 general, excitación, agripnia, miedo, temblor en los dedos, sudoración y dolor de cabeza. En este caso, la aplicación por inhalación no excluye estos efectos secundarios, pero, por lo general, es algo menor que tras la administración por vía peroral o parenteral.

25 Los efectos secundarios de los β -simpatomiméticos en el caso de la aplicación como agentes antiasmáticos se basan, sin embargo, sobre todo en los efectos β_1 estimulantes más o menos acusados en el corazón. Estos generan taquicardia, palpitaciones cardíacas condicionadas por inotropía positiva,
30 trastornos a modo de angina de pecho, así como arritmias [P.T. Ammon (comp.), Arzneimitteln Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, pág. 584].

Sorprendentemente, se encontró ahora que mediante la
35 combinación de un β -simpatomimético con un anticolinérgico se pueden reducir claramente los efectos secundarios antes mencionados.

De manera totalmente sorprendente se pudo encontrar en

este caso, asimismo, que el efecto broncoespasmolítico del anticolinérgico y del β -simpatomimético de larga acción se refuerzan en un efecto supra-aditivo.

Con la combinación de principios activos conforme a la invención se puede esperar, por consiguiente, una actividad claramente mejorada - con respecto a las sustancias individuales y a combinaciones conocidas por el estado de la técnica - tanto en el caso de asma como también de COPD.

Como β -miméticos se pueden emplear en la combinación de principios activos conforme a la invención, los siguientes principios activos - preferiblemente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente ino-
cuos -:

Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina, Tolubuterol,

1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

eritro-5'-hidroxi-8'-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona,

1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol ó

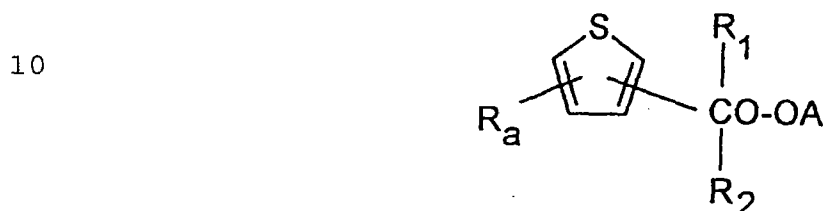
1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol.

Bajo el punto de vista del efecto broncoespasmolítico supra-aditivo se prefiere particularmente el fumarato de Formoterol (abreviado como Formoterol FU) como β -mimético.

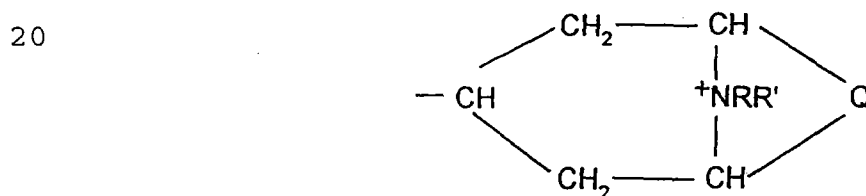
- En este caso, el principio activo Formoterol puede emplearse como mezcla de estereoisómeros o diastereoisómeros o en forma de los estereoisómeros/diastereoisómeros individuales.

Como anticolinérgicos se adecúan básicamente los anticolinérgicos conocidos por el estado de la técnica - tales como, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, cloruro de trospio o metobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico.

Preferiblemente, se emplean ésteres de aminoalcoholes
bicíclicos y tricíclicos, tal como se conocen de la memoria
de publicación europea 0 418 716 y de la solicitud de patente
internacional WO 92/16528 y a las que, con ello, se hace
5 referencia en todo su contenido. De manera particularmente
preferida se emplean aminoalcoholes de la fórmula



en la que A representa un radical de la fórmula general



en donde

Q significa uno de los grupos de doble enlace
-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-



Y
R significa un radical alquilo C₁-C₄, eventualmente sustituido
con halógeno o hidroxilo,

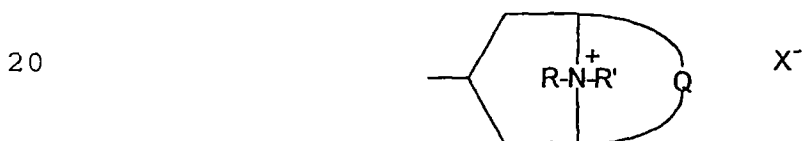
R' significa un radical alquilo C₁-C₄, y R y R' juntos pueden formar también un radical alquilenos C₄-C₆, y a la carga positiva del átomo de N está enfrenteado un equivalente de un anión (X),

- 5 R₁ representa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales también con metilo, pudiendo estar sustituidos tienilo y fenilo también con flúor o cloro,
- R₂ significa hidrógeno, OH, alcoxi C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄,
- 10 R_a representa H, F, Cl o CH₃.

Junto a ello, se adecuan compuestos de la fórmula general



- 15 en la que
A representa el grupo



(II)

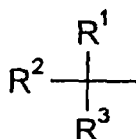
- 25 en donde
Q significa uno de los grupos de doble enlace
-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH- o



- R significa alquilo C₁-C₄, eventualmente sustituido con halógeno u OH,
- 35 R' significa alquilo C₁-C₄,

o R y R' juntos forman un radical alquileo C₄-C₆,
 X⁻ representa un equivalente de un anión, y
 Z representa el grupo

5



(III)

10

en donde

R₁ significa H, OH, CH₂OH,

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, y de los que uno puede ser también H, significan

15

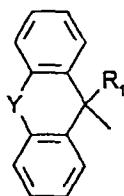
a) fenilo, furilo, tienilo, cicloalquilo C₅-C₇, piridilo, cicloalqueno C₅-C₇, o

b) un radical alifático con hasta 20 átomos de C, eventualmente interrumpido con oxígeno, un radical alquilo C₁-C₆ sustituido con fenilo, fenoxi, tienilo, furilo, cicloalquilo C₅-C₇ o flúor,

20

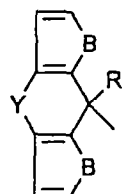
c) todo el grupo III puede representar también un radical tricíclico de la fórmula

25



(IV)

o

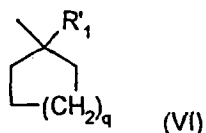


(V)

30

35

o un radical



5 representando B S o CH=CH, R'₁ lo mismo que R₁ y, adicionalmente, fenilo, tienilo, furilo, tiazolilo, tiadiazolilo o metoxifenilo, Y un enlace sencillo, un átomo de O o S o uno de los grupos -CH₂-,
 10 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -OCH₂- o -SCH₂- y q 1, 2 ó 3.

Los principios activos descritos pueden emplearse eventualmente en forma de los estereoisómeros o enantiómeros puros, su mezcla o racematos.

De manera particularmente preferida como anticolinérgico
 15 se emplea una sal del tiotropio - en particular del bromuro de tiotropio - bromuro de [(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-di-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo-[3.3.1.0^{2,4}]nonano monohidrato - abreviado tiotropio BR].

Las composiciones de principios activos conformes a la
 20 invención se administran preferiblemente en forma de un aerosol de dosificación - sin embargo, también es posible cualquier otra forma de la administración por vía parenteral u oral. En este caso, la aplicación de aerosoles de dosificación materializa la forma de administración preferida, en
 25 particular en la terapia de enfermedades obstructivas de los pulmones o en el tratamiento del asma.

Junto a la aplicación en aerosoles de dosificación, que trabajan a base de gases propulsores, las combinaciones de principios activos conformes a la invención se pueden aplicar
 30 mediante los denominados nebulizadores con los que soluciones de sustancias farmacológicamente activas se pulverizan bajo alta presión de manera que resulta una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos nebulizadores es que se puede renunciar por completo al empleo de gases propulsores.

35 Habitualmente, las sustancias medicamentosas determinadas para la inhalación están disueltas en una solución acuosa o

etanólica, siendo también adecuadas, en función de las propiedades de disolución de los principios activos, mezclas de disolventes a base de agua y etanol.

Nebulizadores de este tipo se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT WO91/14468 y en la solicitud de patente internacional con el número de expediente PCT/EP96/04351, a las que con ello se hace referencia en su contenido. En el caso de los nebulizadores allí descritos, que también son conocidos bajo la denominación Respimat®, las soluciones con contenido en principio activo de volúmenes definidos se pulverizan a través de pequeñas boquillas bajo la aplicación de presiones elevadas, de manera que resultan aerosoles inhalables con un tamaño preferido de partículas entre 1 y 10, preferiblemente entre 2 y 5 micrómetros.

Como disolventes para el preparado medicamentoso son adecuadas, entre otras, mezclas que contienen, por ejemplo, etanol como disolvente.

Otros componentes del disolvente son, junto al agua, eventualmente otros co-disolventes y, asimismo, el preparado medicamentoso puede contener sustancias saboreantes y otros coadyuvantes farmacológicos. Ejemplos de co-disolventes son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y polioxietileno-ésteres de ácidos grasos. Los co-disolventes son adecuados para aumentar la solubilidad de coadyuvantes y, eventualmente, de los principios activos.

Pueden estar incluidos otros coadyuvantes farmacológicos tales como, por ejemplo, agentes conservantes, en particular cloruro de benzalconio. La cantidad preferida de sustancia conservante, en particular de cloruro de benzalconio, oscila entre 8 y 12 mg/100 ml de solución.

Para evitar anomalías en la pulverización, pueden agregarse formadores de complejos a la combinación de

principios activos. - Formadores de complejos adecuados son aquellos que son farmacológicamente compatibles, en particular aquellos que ya están admitidos como medicamentos por Ley. Son particularmente adecuados EDTA, ácido nitrilotriacético, ácido cítrico y ácido ascórbico, al igual que sus sales. Es particularmente preferida la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético.

La proporción de la combinación de principios activos disuelta en el preparado medicamentoso acabado oscila entre 0,001 y 5% - preferiblemente entre 0,05 y 30%, en particular entre 0,01 y 2%. La concentración máxima de la sustancia medicamentosa depende de la solubilidad en el disolvente y de la dosificación necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Como ejemplo de formulación se pueden indicar las siguientes formas de preparados:

Componentes	Composición en mg/100 ml
bromuro de tiotropio	333,3 mg
fumarato de Formoterol	333,3 mg
cloruro de benزالconio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1 N)	hasta pH 3,4

Junto a ello, las combinaciones de principios activos conformes a la invención pueden inhalarse también en forma de un polvo. La preparación de formas de administración de este tipo es conocida por el estado de la técnica. Estas contienen, junto a la combinación de principios activos de manera correspondiente a la presente invención, sustancias de soporte o coadyuvantes farmacológicamente inocuos - tal como, por ejemplo, lactosa microcristalina. La dosis prevista para la inhalación puede envasarse, por ejemplo, en cápsulas y tiene, por ejemplo, la siguiente composición:

Componentes	Cantidad
fumarato de Formoterol · 2 H ₂ O	6 µg
bromuro de tiotropio hidrato	6 µg
lactosa monohidrato	hasta 25 mg

5

2. Efecto broncoespasmolítico y cardiovascular de bromuro de tiotropio, fumarato de Formoterol así como de sus combinaciones después de la administración por inhalación de solución acuosa mediante Respimat® en perros narcotizados.

10

2.1 MATERIAL Y MÉTODOS

15 9 perros de raza mixta con un peso corporal de 27 a 32 kg. Estancia en jaulas individuales o conjuntas, pienso estándar peletizado, última alimentación, aproximadamente 15 horas antes del comienzo del ensayo, agua potable sin limitaciones.

20 Después de la premedicación con 2 mg/kg de hidrocloreuro de morfina i.m. se inyectan lentamente por vía intravenosa 30 mg/kg de pentobarbital sódico (Nembutal®). Los animales están relajados con 10 mg/kg i.v. de suxametonio.

Después de las intubaciones, a los animales se les practica la respiración artificial mediante un servo-ventilador 900 C (Firma Siemens) con aire ambiente y oxígeno (4:1), frecuencia 15/min, volumen respiratorio 6-8 l/min. Para el registro de la mecánica de la respiración se determina el flujo respiratorio mediante un tubo de presión dinámica (Fleisch n° 1) que está instalado inmediatamente delante del tubo orotraqueal, un registrador y un amplificador de la presión diferencial DCB-4C. Un catéter se coloca en la tráquea y un segundo catéter (de globo) se coloca en el tramo pulmonar del esófago. Ambos se unen con un registrador y amplificador de la presión diferencial para determinar la

30

35

presión transpulmonar. Una calculadora de la mecánica respiratoria (IFD-Mühlheim) determina, a partir de los valores de presión registrados, la resistencia pulmonar (R). A partir de ello, un programa de ordenador VAS-1 LA (IFD-Mühlheim) determina:

10 Resistencia pulmonar =
$$\frac{\text{Presión máxima transpulmonar}}{\text{Flujo respiratorio}}$$

El registro de la frecuencia cardíaca se efectúa a través de electrocardiograma (derivación de las extremidades II) y cardiotaquímetro.

15 Después de un período de equilibrado de 30 min se generan broncoespasmos breves mediante inyección i.v. de 10 µg/kg de cloruro de acetilcolina, que se repiten 2 - 3 veces en el espacio de un intervalo de aproximadamente 10 min. Las sustancias de ensayo bromuro de tiotropio, fumarato de
20 Formoterol, así como la combinación de ambas sustancias se administran en forma de soluciones acuosas con el pulverizador BINEB (Respimat®). La aplicación de la combinación se efectúa con los componentes individuales a intervalos de aprox. 5 min. En el caso del sistema BINEB, el mecanismo
25 desencadenante se efectúa al final de la fase de expiración, y la solución pulverizada se comprime en la siguiente fase de inspiración a través de un bomba respiratoria en el árbol traqueobronquial.

30 2.1.1 DOSIFICACIONES

Bromuro de tiotropio:	3 y 10 µg/15 µl
Fumarato de Formoterol:	3 y 10 µg/15 µl
Bromuro de tiotropio + fumarato de Formoterol:	3+3 µg o bien
35	10 + 10 µg/15 µl

Las Tablas 1-6 muestran los valores de partida y los

valores después del tratamiento con sustancia a lo largo de un tiempo de 180 min. En las figuras 1-2 se representan las inhibiciones porcentuales de los aumentos de resistencia pulmonares inducidos por ACh a lo largo de un tiempo de 180 min.

2.2 RESULTADOS

Los resultados están representados en las Tablas así como en las figuras. 3 y 10 μg de bromuro de tiotropio o fumarato de Formoterol inhiben de manera escalonada por la dosis y claramente, la resistencia bronquial incrementada por inyección intravenosa de ACh. El efecto broncoespasmolítico máximo de Formoterol FU se manifiesta rápidamente con ambas dosificaciones, y la de tiotropio BR se retarda aproximadamente después de 60 min. La duración del efecto de Formoterol FU es relativamente breve, ante todo con las dosificaciones bajas, y la del tiotropio BR se mantiene, conforme a lo esperado, hasta el final del ensayo (180 min).

Con la combinación de 3 μg de bromuro de tiotropio + 3 μg de Formoterol FU se consigue una broncoespasmolisis del 90%, acusada y que se manifiesta muy rápidamente, que se mantiene prácticamente inalterada hasta el término del ensayo. El efecto protector de la combinación supera claramente al de los componentes individuales, pero también a la suma de los efectos individuales de 3 μg de bromuro de tiotropio y 3 μg de Formoterol FU. Supera los efectos de 10 μg de bromuro de tiotropio o bien de 10 μg de fumarato de Formoterol (véase la figura 2).

El bromuro de tiotropio solo no tiene ningún tipo de influencia sobre la frecuencia cardíaca tanto con 3 μg como también con 10 μg . Por el contrario, Formoterol FU la aumenta de manera escalonada por la dosis y, ante todo, con la dosificación alta, como máximo en torno en más del 90%. También al término del ensayo se miden todavía valores superiores al 80%. Con las combinaciones 3 + 3 μg , pero también 10 + 10 μg

80
85

de bromuro de tiotropio y fumarato de Formoterol, los efectos de la frecuencia están claramente debilitados y se sitúan por debajo del 30%.

5 2.3 EVALUACIÓN

Con la combinación del anticolinérgico con el β -mimético se realzan hallazgos totalmente sorprendentes con respecto a las sustancias individuales:

- 10 1. la rápida aparición del efecto
- 2. la larga duración del efecto
- pero, sobre todo,
- 3. el efecto broncoespasmolítico supra-aditivo y
- 4. los aumentos de frecuencia claramente menores, ante todo
- 15 con la dosis elevada de Formoterol.

Con el preparado de combinación se puede esperar una actividad terapéutica claramente mejorada, tanto en el caso de COPD como también en el caso de asma, unida con la ventaja de los escasos efectos secundarios cardíacos.

20

25

30

35

81
86

3. TABLAS

5 Tabla 1: Influencia de 3 µg de bromuro de tiotropio sobre la
 frecuencia cardíaca de perros narcotizados después
 de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 2.

10

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	63,00	67,00	64,00	61,0	63,00	67,00	63,00	66,00
	87,50	87,00	84,00	82,00	87,0	81,00	89,00	87,00	87,00
Valor medio	77,00	75,00	75,50	73,00	74,0	72,00	78,00	75,00	76,50
emt	10,50	12,00	8,50	9,00	13,0	9,00	11,00	12,00	10,50

15

3 µg de bromuro de tiotropio, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	-5,26	0,75	-3,76	-8,2	-5,26	0,75	-5,26	-0,75
	87,50	-0,57	-4,00	-6,29	-0,5	-7,43	1,71	-0,57	-0,57
Valor medio	77,00	-2,92	-1,62	-5,02	-4,4	-6,35	1,23	-2,92	-0,66
emt	10,50	2,35	2,38	1,26	3,8	1,08	0,48	2,35	0,09

20

25

30

35

82
87

Tabla 2: Influencia de 10 µg de bromuro de tiotropio sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 2.

5

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	79,00	75,00	75,00	77,0	79,00	74,00	75,00	70,00
	87,50	96,00	91,00	88,00	89,0	90,00	85,00	83,00	83,00
Valor medio	77,00	87,50	83,00	81,50	83,0	84,50	79,50	79,00	76,50
emt	10,50	8,50	8,00	6,50	6,0	5,50	5,50	4,00	6,50

15

10 µg de bromuro de tiotropio, % de variación									
		Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	18,80	12,78	12,78	15,7	18,80	11,28	12,78	5,26
	87,50	9,71	4,00	0,57	1,7	2,86	-2,86	-5,14	-5,14
Valor medio	77,00	14,26	8,39	6,68	8,7	10,83	4,21	3,82	0,06
emt	10,50	4,54	4,39	6,11	7,0	7,97	7,07	8,96	5,20

25

30

35

03
88

Tabla 3: Influencia de 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 3.

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	102,00	105,00	129,00	134,0	138,00	134,00	115,00	108,00
	133,00	123,00	140,00	162,00	165,0	159,00	153,00	147,00	140,00
	60,00	67,00	64,00	100,00	95,0	89,00	86,00	88,00	86,00
Valor medio	95,83	97,33	103,00	130,33	131,3	128,67	124,33	116,67	111,33
emt	21,08	16,33	21,96	17,91	20,2	20,74	19,94	17,05	15,68

3 µg de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	7,94	11,11	36,51	41,8	46,03	41,80	21,69	14,29
	133,00	-7,52	5,26	21,80	24,0	19,55	15,04	10,53	5,26
	60,00	11,67	6,67	66,67	54,3	48,33	43,33	46,67	43,33
Valor medio	95,83	4,03	7,68	41,66	41,4	37,97	33,39	26,30	20,96
emt	21,08	5,87	1,76	13,20	9,9	9,24	9,19	10,68	11,49

04
88

5 **Tabla 4:** Influencia de 10 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 3.

10

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	116,00	153,00	155,00	157,0	159,00	163,00	176,00	152,00
	133,00	145,00	136,00	191,00	204,0	207,00	210,00	209,00	205,00
	60,00	109,00	146,00	152,00	153,0	150,00	149,00	146,00	141,00
Valor medio	95,83	123,33	145,00	166,00	171,3	172,00	174,00	177,00	166,00
emt	21,08	11,02	4,93	12,53	16,3	17,69	18,45	18,19	19,76

15

20

10 µg de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	22,75	61,90	64,02	66,1	68,25	72,49	86,24	60,85
	133,00	9,02	2,26	43,61	53,3	55,64	57,89	57,14	54,14
	60,00	81,67	143,33	153,33	155,0	150,00	148,33	143,33	135,00
Valor medio	95,83	37,81	69,16	86,99	91,5	91,30	92,90	95,57	83,33
emt	21,08	22,28	40,89	33,69	31,9	29,58	28,03	25,31	25,91

25

30

35

65
90

Tabla 5: Influencia de la combinación de 3 μ g de tiotropio BR + 3 μ g de Formoterol FU sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat[®], n = 4.

5

10

15

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	110,00	112,00	110,0	110,00	110,00	106,00	106,00
	143,00	153,00	162,00	160,00	158,0	154,00	161,00	146,00	145,00
	95,00	106,00	109,00	111,00	121,0	119,00	108,00	114,00	107,00
	95,50	110,00	117,00	129,00	128,0	130,00	129,00	123,00	123,00
Valor medio	110,25	119,00	124,50	128,00	129,2	128,25	127,00	122,25	120,25
emt	11,29	11,37	12,63	11,44	10,2	9,51	12,28	8,64	9,12

20

25

30

35

3 μ de bromuro de tiotropio + 3 μ g de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	2,33	4,19	2,3	2,33	2,33	-1,40	-1,40
	143,00	6,99	13,29	11,89	10,4	7,69	12,59	2,10	1,40
	95,00	11,58	14,74	16,84	27,3	25,26	13,68	20,00	12,63
	95,50	15,18	22,51	35,08	34,0	36,13	35,08	28,80	28,80
Valor medio	110,25	8,32	13,22	17,00	18,5	17,85	15,92	12,37	10,36
medio	11,29	3,37	4,16	6,56	7,3	7,82	6,88	7,21	6,85

686
91

5 **Tabla 6:** Influencia de la combinación de 10 µg de bromuro de tiotropio + 10 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 4.

10

Frecuencia cardíaca (latidos/min)									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	107,00	114,00	117,0	117,00	117,00	116,00	119,00
	143,00	150,00	154,00	171,00	180,0	182,00	181,00	168,00	168,00
	95,00	107,00	107,00	116,00	124,0	127,00	125,00	122,00	126,00
	95,50	116,00	117,00	120,00	127,0	129,00	130,00	120,00	123,00
Valor medio	110,25	120,00	121,25	130,25	137,0	138,75	138,25	131,50	134,00
emt	11,29	10,22	11,17	13,64	14,4	14,65	14,50	12,23	11,42

15

20

10 µg de bromuro de tiotropio + 10µ g de fumarato de Formoterol, % de variación									
	Control	Minutos después de la aplicación							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	-0,47	6,05	8,84	8,8	8,84	7,91	10,70
	143,00	4,90	7,69	19,58	25,87	27,2	26,57	17,48	17,48
	95,00	12,36	12,36	22,11	30,53	33,6	31,58	28,42	32,63
	95,50	21,47	22,51	25,65	32,98	35,0	36,13	25,65	28,80
Valor medio	110,25	9,63	10,59	18,35	24,56	26,2	25,78	19,87	22,40
emt	11,29	4,77	4,80	4,29	5,44	6,0	5,97	4,61	5,06

25

30

35

87
92

4. FIGURAS

La figura 1 muestra la influencia de 3 μ g de fumarato de Formoterol, 3 μ g de bromuro de tiotropio, así como de la
5 combinación 3 μ g de bromuro de tiotropio + 3 μ g de fumarato de Formoterol sobre la resistencia bronquial de perros narcotizados, n = 2-4.

La figura 2 muestra la influencia de 10 μ g de fumarato de Formoterol, 10 μ g de bromuro de tiotropio, así como de la
10 combinación 3 μ g de bromuro de tiotropio + 3 μ g de fumarato de Formoterol sobre la resistencia bronquial de perros narcotizados, n = 2-4.

15

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

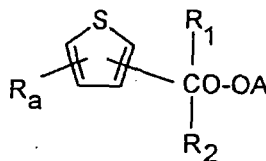
1.- Composición farmacéutica caracterizada porque
5 contiene un anticolinérgico y un β -mimético.

2.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1,
caracterizada porque el anticolinérgico se elige del grupo de
bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, cloruro de
trospio o metobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico de
10 ácido bencílico.

3.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1,
caracterizada porque el anticolinérgico es un éster de un
alcohol con una estructura de azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nona-
no.

15 4.- Composición farmacéutica según la reivindicación 3,
caracterizada porque el anticolinérgico corresponde a la
siguiente fórmula general

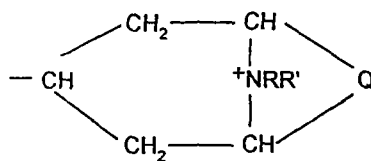
20



25

en la que A representa un radical de la fórmula general

30

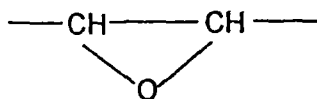


35

en donde

Q significa uno de los grupos de doble enlace

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$



5

Y

R significa un radical alquilo C_1-C_4 , eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo,

10 R' significa un radical alquilo C_1-C_4 , y R y R' juntos pueden formar también un radical alquilenos C_4-C_6 , y a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión (X),

R_1 representa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales también con metilo, pudiendo estar sustituidos tienilo y fenilo también con flúor o cloro,

15 R_2 significa hidrógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 ,

R_a representa H, F, Cl o CH_3 .

20 5.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el anticolinérgico se materializa por el principio activo tiotropio o por una de sus sales.

6.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el anticolinérgico corresponde a la siguiente fórmula general

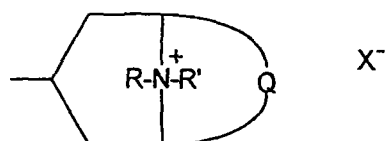
25



en la que

30 A representa el grupo

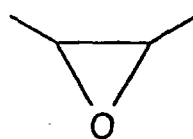
35



(II)

en donde

Q significa uno de los grupos de doble enlace
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o



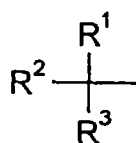
R significa alquilo C_1-C_4 , eventualmente sustituido con halógeno u OH,

R' significa alquilo C_1-C_4 ,

o R y R' juntos forman un radical alquilenos C_4-C_6 ,

X⁻ representa un equivalente de un anión, y

Z representa el grupo



(III)

en donde

R₁ significa H, OH, CH₂OH,

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, y de los que uno puede ser también H, significan

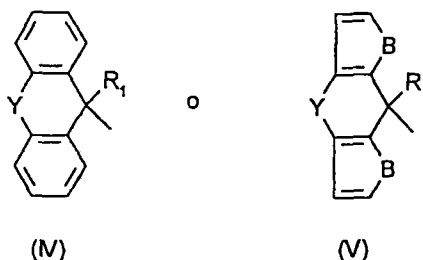
a) fenilo, furilo, tienilo, cicloalquilo C_5-C_7 , piridilo, cicloalquilenos C_5-C_7 , o

b) un radical alifático con hasta 20 átomos de C, eventualmente interrumpido con oxígeno, un radical

alquilo C₁-C₆ sustituido con fenilo, fenoxi, tieni-
lo, furilo, cicloalquilo C₅-C₇ o flúor,
c) todo el grupo III puede representar también un
radical tricíclico de la fórmula

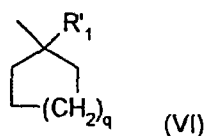
5

10



o un radical

15



20

representando B S o CH=CH, R'₁ lo mismo que R₁ y,
adicionalmente, fenilo, tienilo, furilo, tiazolilo,
tiadiazolilo o metoxifenilo, Y un enlace sencillo,
un átomo de O o S o uno de los grupos -CH₂-,
-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -OCH₂- o -SCH₂- y q 1, 2 ó 3.

25

7.- Composición farmacéutica según una de las reivindi-
caciones 1 a 6, caracterizada porque el β-mimético se elige
del grupo Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol,
Fenoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol,
Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina,

30

Tolubuterol,
1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-
-2-butilamino]etanol,
eritro-5'-hidroxi-8'-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-
-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona,

35

1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilami-
no)etanol ó

952
87

1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol.

8.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el β -mimético materializa Formoterol o una de sus sales.

9.- Composición farmacéutica para la aplicación para la inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por un contenido en coadyuvantes y disolventes.

10.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado porque un anticolinérgico y un β -mimético y, eventualmente, otros coadyuvantes y/o sustancias de soporte se mezclan y confectio-
cionan según métodos en sí conocidos.

11.- Empleo de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

12.- Empleo de una composición según la reivindicación 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o COPD.

20

25

30

35

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas composiciones
5 de medicamentos a base de compuestos de acción anticolinérgi-
ca y β -simpatomiméticos.

94
29

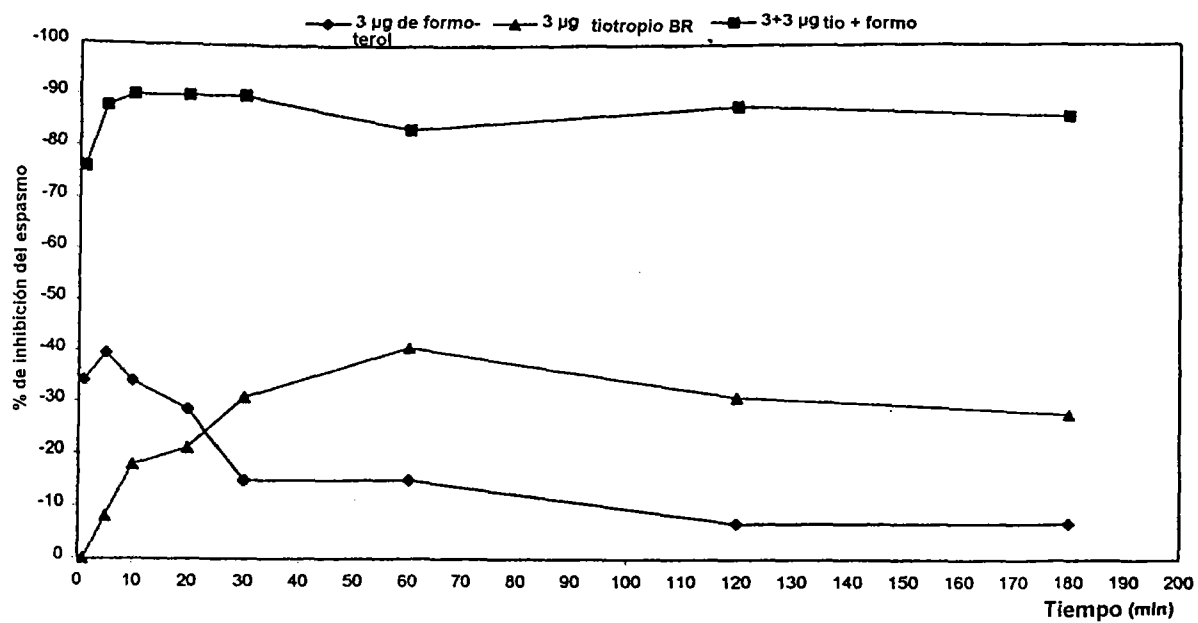


Fig. 1

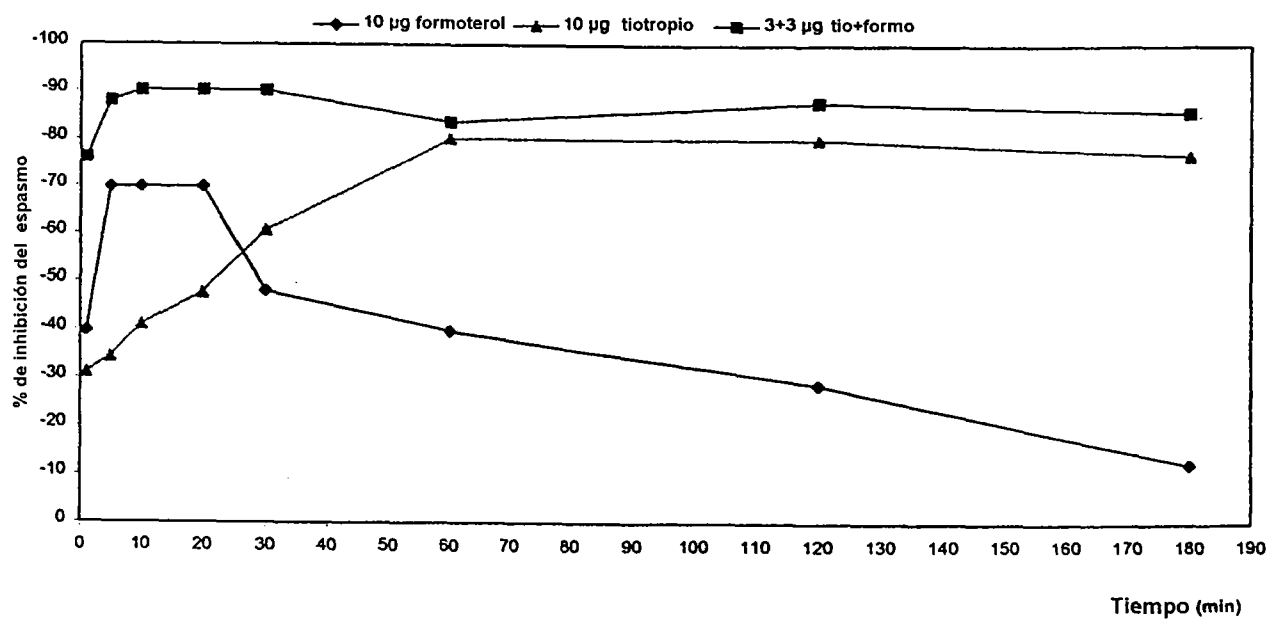


Fig. 2



95
100

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06034118 00000000

Folios: 100

Fecha (AMD): 2000-05-11 17:15:15

Tema : 002 PATENTES E 1 REGISTRO/ 411 AGENTES

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 24,260
FECHA : ABRIL 13 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

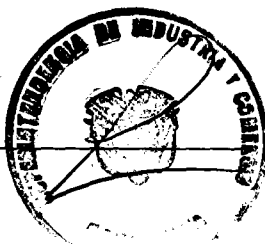
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LAZARIEL ABGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	960465	17,310,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

101
96



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

Superintendencia de Industria y Comercio
Radiación: 00034118 00000000 Folio: 100
Fecha (AMD): 2000-05-11 17:15:15
Trámite: 003 PATENTES y REGISTRO ALI PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones
- Resumen
- Comprobante de Pago

[]
[]
[]
[]
[] 93
[] 96
[] 100

COMPLETA []

INCOMPLETA []

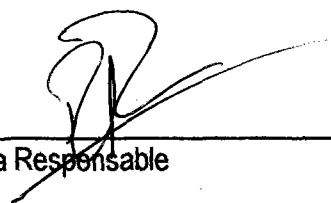
DISEÑO INDUSTRIAL []

- 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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-0515

EXPEDIENTE 2000-34118

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 ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ 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 ☒ 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 en la Resolución No. 002 del 4 de Enero del 2000).

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒ NO ☐ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☒ NO ☐ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 15 de Mayo del 2000

J.P.
EXAMINADOR JURIDICO.

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00-34118

CONCEPTO TÉCNICO N° 889

IPC: A61K 31/165, 31/00

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 ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ 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 ☐ | 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 ☐ | 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 ☐ | 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 ☐ | 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 ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., 17 de junio de 2000

202012

DIVSIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SEGUNDO EXAMEN DE FORMA

430
2000-00-11

EXPEDIENTE 00-34118

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 ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | 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 ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 3101 del 30 de diciembre de 1997) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, de acuerdo con lo previsto en el art. 12 de la Decisión 344. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Indicó fuente normativa de reciprocidad (Decisión 344, art. 12; Decreto 117/94, art. 4 literal f). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Contiene la copia de la solicitud de la cual reivindica prioridad (arts. 14-b Decisión 344). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presento la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud. (Concepto de fecha 5 de enero de 1999. S.I.C.) |
| SI ☐ | NO ☐ | NO APLICABLE ☒ Contiene la traducción oficial de las reivindicaciones de la primera solicitud de patente, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores (arts. 14-b Decisión 344, Decreto 117/94 num. 4, lit. e). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344, y por lo tanto, |
| SI ☒ | NO ☐ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Bogotá D.C., 11 de septiembre de 2000

202021

EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

21(X) [] Se recomienda PUBLICAR la invención correspondiente.

21(X) [] Se recomienda no publicar la invención correspondiente.

Se recomienda no publicar la invención correspondiente.

OTRAS OTRAS Y OTROS

21(X) [] Cambios de requisitos jurídicos

21(X) [] NO APLICABLE [X] Contiene la redacción oficial de las reivindicaciones de la invención de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Patentes. El texto de la invención debe ser idéntico al que se presentó en el formulario de solicitud.

21(X) [] NO APLICABLE [] La invención no es susceptible de ser objeto de una patente.

21(X) [] NO APLICABLE [] Contiene la descripción de la invención en forma de un texto claro y conciso.

21(X) [] NO APLICABLE [] La invención no es susceptible de ser objeto de una patente.

21(X) [] EXTEMPORANEO [] Remisión prioritaria de la invención.

21(X) [] NO APLICABLE [] Procedimiento de la invención no es susceptible de ser objeto de una patente.

21(X) [] NO APLICABLE [] La invención no es susceptible de ser objeto de una patente.

21(X) [] NO APLICABLE [] La invención no es susceptible de ser objeto de una patente.

Expediente 00-34118

Auto 3236

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los dieciocho (18) meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 11 de noviembre del año 2001.

DISPONE:

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

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Bogotá D.C., 28-02-02 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 514 (de fecha 22-03-02) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 22-06-02 y SI NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.

