



00 63066

TUDD
TE DE
NCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00063066 00000000

Folios: 56

Fecha (AMD): 2000-08-23 17:06:46

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

IKAMII: 02 EVENTO:01 ACTUACION: 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

H. LUNDBECK A/S

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Dinamarca

Departamento o Estado

Dirección

9, Ottiliavej, DK-2500

Ciudad

Copenhague

(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)

Sandeep GUPTA

Identificación

Dirección

6 Birch Drive, Plainsboro, New Jersey 08536, Estados Unidos de América.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

DK.

Convención de París.

Fecha

23 de Agosto de 1999

No. Solicitud

PA 1999 01157

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 3003-801-005-1

AG/K 31/41, 31/435.

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

23 AGO. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de la vejiga sobreactiva o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, con compuestos o combinaciones de compuestos que son activos en los receptores muscarínicos. Uno de dichos compuestos activos es la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

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 <i>prv/n de \$608.000.00</i> | ☒ |
| 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: <i>Dama No. PA 199901157</i> | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 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

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

1/20

TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA**Campo de la invención**

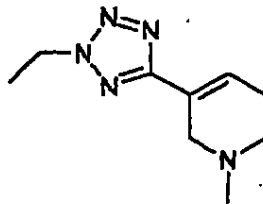
La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento de las vejigas sobre-activas o inestables, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria. En particular, la presente invención se refiere a la utilización de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidro piridina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o de una combinación de estos compuestos, para la manufactura de una preparación farmacéutica para el tratamiento de las vejigas sobre-activas o inestables.

Antecedentes de la invención

Los agentes farmacéuticos actualmente aprobados para el tratamiento de la vejiga sobre-activa son los antagonistas del receptor muscarínico, la oxibutinina (Ditropan) y la tolterodina (Detrol), que reducen la frecuencia urinaria como también los episodios de incontinencia. Lamentablemente, los pacientes que utilizan estas drogas experimentan una significativa sequedad en la boca, lo cual frecuentemente es causa de la interrupción del tratamiento.

En el documento EP-A1 0,296,721 se revela una clase de compuestos de piperidina o de 1,2,3,6-tetrahidro piridina sustituidos en la posición - 5 con un grupo heterocíclico de 5 miembros, que incluye una subclase de compuestos de 5-tetrazolil-1,2,3,6-tetrahidro piridina opcionalmente sustituidos. Se revela que los compuestos presentan una elevada afinidad con respecto a los receptores colinérgicos centrales, en particular con los receptores muscarínicos M₁ centrales, por lo que se predice que son útiles en tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, de la demencia senil, y del deterioro de las funciones de aprendizaje y memoria.

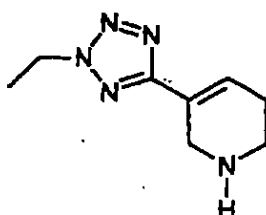
La relación entre la estructura y la actividad de los compuestos de dicha subclase ha sido descrita por Moltzen et al. en *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099. En dicho documento se informó que la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la Fórmula



es selectiva para con los receptores muscarínicos, siendo su afinidad para con los receptores M_1 varias veces superior a su afinidad con respecto a los receptores M_2 y M_3 (*Subtypes of Muscarinic Receptors, The Sixth International Symposium*, Nov. 9-12, 1994, Fort Lauderdale). Se ha descrito que desde el punto de vista funcional, el compuesto se comporta como un agonista parcial a los receptores M_1 y como antagonista para los receptores M_2 y M_3 .

Se ha descubierto que el L-(+)-tartrato de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina actúa como antagonista frente a las contracciones inducidas por el carbacol y contra las contracciones inducidas por la estimulación eléctrica de los nervios en el músculo detrusor humano (*The pharmacologist* 1997, 39(1), p. 101). El compuesto no inhibe la salivación inducida por la oxotremorina (Sanchez et al. *Pharmacol & Toxicol.* 1993 74:35-39 y Sanchez et al. *Psychopharmacol.* 1998 139:233-240), y no ocasiona sequedad bucal en los pacientes de edad (Heisterberg et al. *Neurobiology of aging* 1996 17 (4S) : S30(120)).

El derivado demetilo de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, tiene la siguiente fórmula estructural:



El derivado demetilo, que es un metabolito de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, según ha sido informado por Moltzen et al. en *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099, es un agonista de M_1/M_2 mixto. La hipotermia y la salivación fueron inducidas más bien potentemente por el derivado demetilo.

Por lo tanto, tanto la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como su derivado demetilo presentan actividades que implican que podrían ser útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Ahora bien, con cierta sorpresa se ha comprobado que la combinación de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina con su derivado dimetilo presenta un efecto sinérgico por cuanto inhibe las contracciones de la vejiga urinaria del conejo, lo cual implica que las combinaciones de estos compuestos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Más aun, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un perfil de efectos laterales mejorado en comparación con la oxibutinina y con la tolterodina en lo que a sus efectos sobre la salivación se refiere.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención se han provisto nuevas composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, y que tienen menos efectos secundarios.

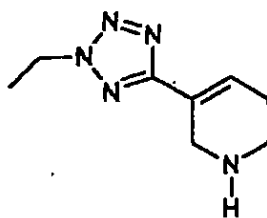
Por lo tanto, la presente invención se refiere entre otros, a lo siguiente:

Una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende por lo menos un compuesto que es un agonista o un agonista parcial con respecto a los receptores muscarínicos M_1 , un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_3 y preferentemente también un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_2 , y sus vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

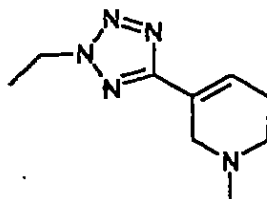
La invención se refiere también a la utilización de por lo menos un compuesto que es un agonista o un agonista parcial con respecto a los receptores muscarínicos M_1 , un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_3 y preferentemente también un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_2 , para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Por otra parte, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende administrar a un individuo que lo necesite, una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto que es un agonista o un agonista parcial con respecto a los receptores muscarínicos M_1 , un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_3 y preferentemente también un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_2 .

En una forma de realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como anteriormente descrita, que comprende 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina que tiene la siguiente fórmula:



o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma y 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina que tiene la siguiente fórmula:



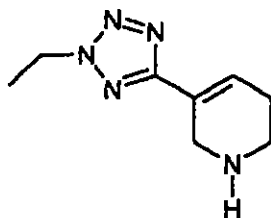
o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma , y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Puede ser adecuado que la composición farmacéutica que contiene la combinación recién descrita sea una formulación de liberación controlada. Es conveniente que una formulación de este tipo, de liberación controlada, libere la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina con un perfil que permita obtener en el plasma una concentración de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina mantenida en un nivel igual o superior, por lo menos dos veces superior, por lo menos 2,3 veces superior, o por lo menos 3 veces superior, al de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

La presente invención se refiere también a la utilización de una combinación de compuestos anteriormente descrita para la preparación de un medicamento, en particular de una formulación de liberación controlada como anteriormente descrita, para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

En otra forma de realización particular, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende administrar a un individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y su derivado desmetilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y la utilización de este compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

La presente invención se refiere también a un método para el tratamiento de una vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende administrar a un individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a la utilización de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-1-metil piridina o de un sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, en particular el maleato, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

La invención se refiere también a un método para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende administrar a un individuo que lo necesite, una cantidad efectiva de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidro-1-metilpiridina o de una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, en particular el maleato.

Tanto la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina inhiben las contracciones del músculo detrusor de la vejiga, por lo que son útiles en el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria. En particular, surge que ambos compuestos actúan sinérgicamente.

Ya que la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina es un metabolito de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la combinación sinérgica puede ser obtenida *in vivo* mediante la administración de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Debido a las diferencias en sus vidas cinéticas medias, es conveniente que dicha combinación sea mantenida mediante una formulación de liberación controlada.

Las formulaciones de liberación controlada para mantener una relación específica entre las concentraciones plasmáticas de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y el compuesto demetilo, están diseñadas de manera de mantener concentraciones sustancialmente constantes de ambos compuestos en el plasma, en un intervalo del cual es sabido que es seguro para los seres humanos (cf. *Neurobiology of ageing*: 1996, 17 (4S): S30(120)) y para mantener una relación entre las concentraciones plasmáticas de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, igual a por lo menos uno, preferentemente igual a por lo menos dos, o preferentemente igual a por lo menos tres.

Por lo tanto, una composición farmacéutica preferida de la invención es una formulación de liberación controlada, de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o de una sal obtenida mediante la administración de un ácido a la misma, preferentemente la sal maleato.

Es conveniente que la formulación de liberación controlada que contiene 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o una sal obtenida mediante la administración de un ácido a la misma, sea una formulación de una vez por día.

Es preferible que la formulación de liberación controlada que contiene la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, libere la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina con un perfil que permite obtener una concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma, con un nivel sostenido igual o superior a la de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En una forma de realización particular, la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que permite obtener una concentración en el plasma, de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, concentración esta que es mantenida con un nivel de por lo menos el doble del de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En otra forma de realización, la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que permite obtener una concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma, mantenida con un nivel de por lo menos 2,3 veces el de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En otra forma de realización, la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que permite obtener una concentración

de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma, concentración ésta que es mantenida en un nivel que es de por lo menos el triple del de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

La presente invención se refiere también a la utilización de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o de una sal obtenida mediante la adición de un ácido al mismo, para la preparación de una formulación de liberación controlada como anteriormente descrita, y también se refiere al método para el tratamiento de las vejigas sobre-activas o inestables, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende administrar a un individuo que lo necesite, una formulación de liberación controlada como anteriormente descrita.

Tal como se utiliza en la presente, el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable incluye el tratamiento de la frecuencia, urgencia y premura (frequency, urgency and urge) de la incontinencia urinaria. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la hipersensibilidad de la vejiga (urgencia sensorial) como para la incontinencia mixta (mixed incontinence), que comprende la incontinencia urinaria de premura (urge urinary incontinence) como la incontinencia bajo condiciones de estrés, que se manifiesta por una mayor presión abdominal al toser o estornudar.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, que contienen ambos ingredientes activos, pueden ser adaptadas para la administración simultánea de los ingredientes activos o para la administración secuencial de los ingredientes activos. Típicamente, los ingredientes activos son administrados simultáneamente.

La formulación de liberación controlada puede ser cualquiera de las formulaciones de este tipo conocidas en el arte, tal como una tableta entérica recubierta, una formulación de partículas núcleo recubiertas o de una estructura de matriz. Una persona con pericia en el arte puede determinar una formulación

con las propiedades deseadas, recurriendo a tecnologías standard. Entre los ejemplos de dichas formulaciones tenemos las formulaciones basadas en el Synchron (R) o los xantanos, que puedan estar encapsuladas. La formulación de liberación controlada también puede ser una formulación de acuerdo con el documento WO 99 / 17771.

Entre las otras formulaciones que pueden proveer una liberación controlada, tenemos los parches o emplastos para administración topical.

Los compuestos utilizados de acuerdo con la invención pueden ser obtenidos tal como se describe en el documento EP-A1-0,296,721, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser obtenidas mediante métodos bien conocidos en el arte.

La sal obtenida mediante la adición de ácido oxálico a la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, ha sido específicamente revelada en el documento EP-A1-0 296721; el tartrato ha sido revelado en Moltzen et al. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099, y el maleato ha sido revelado en WO 99/01448.

Además, la preparación del bromuro de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina ha sido descrita en Moltzen et al. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099.

Farmacología

Fue emprendido el siguiente estudio para caracterizar los efectos inhibidores *in vitro* de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (derivado metilo) y del derivado desmetilo sobre las contracciones de la vejiga urinaria, inducidas por el carbachol, un agonista del receptor muscarínico, y por estimulación de campo eléctrico.

Inhibición de las Contracciones de los Músculos Detrusores Lisos, aislados, Inducidas mediante Carbachol o mediante Estimulación Eléctrica

En todos los experimentos se utilizaron conejos machos New Zealand White que pesaban de 2.7 a 3.1 kg. Los conejos fueron anestesiados i.v. con pentobarbital, y se procedió a remover rápidamente sus vejigas. El conejo fue sacrificado bajo anestesia con beutanasia (i. n.). Las capas serosal y mucosal fueron retiradas, y se prepararon tiras longitudinales de detrusor (cortadas longitudinalmente del cuerpo de la vejiga entre 5 mm por arriba de los orificios uretrales y el domo de la vejiga). Las tiras (2 x 10 mm) fueron colocadas en un baño individual para órganos y montadas en transductores de fuerza. Los baños contenían 15 mL de solución salina fisiológica (composición en mM: 118.3 NaCl, 4.5 KCl, 0.4 MgCl₂, 1.2 NaH₂PO₄, 1.8 CaCl₂, y 25 NaHCO₃ y 5.5 glucosa) a 37 ° C, que fue equilibrada con una mezcla de oxígeno al 95 al % y monóxido de carbono al 5 %. Las tiras fueron óptimamente estiradas para efectuar medios isométricas de tensión, tal como se describe en: Gupta et al. *American Journal of Physiology* 1996, 271: C2045, y en Yono et al. *European Journal of Pharmacology* 1999, 368: 223.

Efecto sobre las Contracciones Inducidas por el Carbachol

Fue generado una curva de control entre concentración y respuesta para el carbachol, para lo cual se utilizó la administración acumulativa en ausencia de antagonistas. Después de esto, los tejidos fueron acabadamente lavados con solución salina fisiológica y dejados equilibrarse durante 45 minutos. Después de esto, las tiras fueron expuestas a una concentración fija de antagonista durante 30 minutos, y se repitió la curva concentración- respuesta al carbachol, en presencia de los antagonistas. El efecto de cada uno de los antagonistas como también de las combinaciones de los mismos, fue estudiado en 3- 5 concentraciones diferentes mediante la preparación separada de los tejidos. Las respuestas fueron expresadas en forma de porcentaje de la respuesta contráctil

máxima suscitada por el carbachol en la curva de control. Los datos se han expresado como media $\pm$ S.E.M: de (n) animales.

Se determinaron los valores de EC₅₀ para el carbachol, en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de antagonistas, a partir de un trazado semi-logarítmico del porcentaje de la respuesta máxima vs. la concentración del antagonista. Los resultados han sido consignados en la siguiente Tabla 1:

Concentración del compuesto ensayado (μ M)	EC ₅₀ (μ M) Derivado desmetilo	EC ₅₀ (μ M) Derivado metilo
0.1	0.42	0.34
0.5	0.60	-
1	0.62	0.65
10	1.7	5.7

Tabla 1: Control (EC₅₀ = 0.31 μ M en el ensayo del derivado desmetilo, EC₅₀ = 0.28 μ M en el ensayo del derivado metilo), Oxibutirina (EC₅₀ = 3.7 μ M con 0.1 μ M)

El resultado del ensayo del derivado desmetilo y del derivado metilo, combinados, está dado en la siguiente Tabla 2:

Concentración del derivado metilo (μ M)	Concentración del derivado desmetilo (μ M)	Concentración total en el ensayo (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
0.03	0.07	0.1	0.52
0.07	0.15	0.22	0.61
0.13	0.47	0.6	0.95
0.375	0.625	1	1.4
3	7	10	4.9

Tabla 2: Control (EC₅₀ = 0.25 μ M), Oxibutirina (ED₅₀ = 3.7 μ M con 0.1 μ M)

La constante de disociación de equilibrio para el antagonista (K₀₅) para el derivado desmetilo, el derivado metilo y la oxibutirina, eran de 0.77 μ M, 0.72 μ M y

0.008 μM , respectivamente. Los valores de K_{DB} fueron calculados tal como describe Schild, trazando $\lg$ (relación de la dosis - 1) en función del logaritmo (antagonista) (Schild et al. *Br J. Pharmacology* 1949, 4: 277). Las relaciones de las dosis fueron calculadas dividiendo los valores de EC_{50} en la presencia de antagonista, por valores de EC_{50} en ausencia de antagonista. Los resultados que incluyen la constante de disociación para una combinación del compuesto han sido consignados en la siguiente Tabla 3:

Compuesto ensayado	K_{DB} (μM)	Coeficientes	
		Pendiente	r^2
Derivado desmetilo	0.77	0.52	0.95
Derivado metilo	0.72	0.99	0.99
Combinación	0.09	0.62	1.00
Oxibutinina*	0.008		

Tabla 3 * Calculado mediante la fórmula: $\log$ (relación de la dosis - 1) = $\log$ [antagonista] - $\log K_{DB}$

En base a los valores de K_{DB} , los efectos del derivado desmetilo y del derivado metilo, demuestran sección transversal sinérgidas para inhibir la contracción de la vejiga, inducida por el carbachol.

Contracciones inducidas por Estimulación del Campo Eléctrico

La estimulación del campo eléctrico fue obtenida mediante electrodos de platino montados en ambos lados de las tiras de músculos en los baños para órganos, y un estimulador de campo Grass S-88 comunicaba pulsos de onda bifásicas cuadradas de 80 V, 0,5 ms de duración, mantenidos durante 10 segundos, con un intervalo de dos minutos entre cada dos estimulaciones. El intervalo de frecuencia era de 0,5 a 40 Hz. Después de esto, el tejido fue lavado acabadamente con una solución fisiológica salina y dejada equilibrarse durante 45 minutos. Después de esto, las tiras fueron expuestas a una concentración fija de antagonista durante 30 minutos, y se repitió la curva de frecuencia respuesta. El efecto de los compuestos de ensayo y de las combinaciones de los mismos fue

estudiado en 3- 5 concentraciones diferentes utilizándose diferentes preparaciones de tejidos. Las respuestas fueron expresadas como porcentaje de la respuesta contráctil máxima suscitada por la estimulación del campo eléctrico, en la curva de control. Los datos se expresan en forma de media $\pm$ S.E.M: de (n) animales.

La inhibición máxima de la contracción estimulada – inducida por el campo eléctrico, por el derivado desmetilo (concentración 10 μ M); el derivado metilo (concentración 10 μ M); combinación del derivado de desmetilo y del derivado metilo (concentración de derivado desmetilo = 7 μ M, concentración del derivado metilo = 3 μ M) y oxibutirina (concentración 0,1 μ M) se muestra en la siguiente Tabla 3.

Frecuencia (Hz)	0.5	1	2	4	8	16	32	40
Máxima inhibición de las Contracciones inducidas por EFS (%)								
Derivado desmetilo	19.86	30.49	34.81	35.43	24.80	19.11	15.11	14.06
Derivado metilo	23.37	18.14	25.99	36.00	26.46	25.66	24.11	21.76
Combinación	23.08	30.99	41.63	49.06	44.81	37.19	32.29	29.36
Oxibutirina	28.02	33.44	37.14	32.42	30.63	39.21	41.02	40.49

Tabla 4

Los resultados muestran que los compuestos y sus combinaciones inhiben las contracciones, eléctricamente inducidas, de las tiras de músculo detrusor. Nuevamente, la combinación resulta ser más potente que cada uno de los compuestos individualmente.

Ejemplos de Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la invención, que incluyen las composiciones para la administración simultánea o secuencial de dos ingredientes activos, pueden ser preparados mediante métodos convencionales en el arte. Por lo tanto, las tabletas pueden ser preparadas mezclando los ingredientes activos con los adyuvantes y/o diluyentes usuales y comprimiendo

subsiguientemente la mezcla en una máquina tableteadora adecuada. Los ejemplos de adjuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. También puede utilizarse cualquier otro adjuvante o aditivo tales como colorantes, aroma, preservativos, etc., siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyecciones pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del vehículo, preferentemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución e introduciendo la solución en ampollas o frascos adecuados. Puede adicionarse cualquiera de los aditivos adecuados de uso convencional tal como agentes de tonicidad, preservativos, antioxidantes, etc.

Es conveniente que una composición farmacéutica de la invención sea una formulación de liberación controlada. Para la liberación controlada, pueden utilizarse por ejemplo uno o más de los siguientes excipientes: Synchron (R), preferentemente un vehículo portador oral de tipo KF, celulosa microcristalina, povidona, dióxido de silicio coloidal, opadry transparente, etil celulosa, goma xantano, talco, y ácido esteárico.

En una forma de realización particular de la invención, las composiciones farmacéuticas que contienen maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-metilpiridina son preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 99/17771.

Lo más conveniente es que los compuestos activos sean administrados oralmente en forma de dosis unitarias tales como tabletas o cápsulas, que contienen los ingredientes activos en una cantidad de aproximadamente 10 µg / kg a 10 mg / mg de peso corporal, preferentemente entre 25 µg / día / kg a 1,0 mg

/ día /kg de peso corporal. Una dosis diaria adecuada es de entre 500 µg y 600 mg / día, preferentemente entre 1,0 y 100 mg / día.

Como ejemplos típicos de recetas para las formulaciones de liberación controlada de la invención, tenemos los siguientes:

- (A) Tabletas de liberación controlada (formulación con synchron, tabletas no revestidas) que contienen 75 mg de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Ingredientes	mg/tableta	kg/5,500 tabs
Maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	120.0	0.660
Celulosa microcristalina, NF (Avicel [®] PH 102)	30.0	0.165
Povidona, USP	7.2	0.040
Alcohol Isopropílico, USP	N/A*	0.090-0.140*
Vehículo portador oral Synchron, tipo KF	236.8	1.302
Dióxido de silicio coloidal, NF	6.0	0.033
TOTAL	400 mg	2.200 kg

*removido durante el procesamiento

- (B) Tabletas de liberación controlada (formulación con synchron, tabletas recubiertas), que contienen 75 mg de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Ingredientes	mg/tableta	kg/22,500 tabs
<u>Tabletas de Núcleo:</u>		
Maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	120.0	2.700
Celulosa microcristalina, NF (Avicel [®] PH 102)	30.0	0.676
Povidona, USP	7.2	0.162

Alcohol Isopropílico, USP	N/A	0.740-1.040*
Vehículo portador oral. Synchron, I, tipo NF	236.8	5.327
Dióxido de Silicio, NF	6.0	0.135
TOTAL	400 mg	9.000 kg

Oprady, Dispersión Transparente (9% peso / peso)

Agua Purificada, USP	N/A	0.910-2.730*
Opadry® Clear YS-1-7006	4.0-12.0	0.090-0.270

Dispersión Acuosa de Surelease (18% peso / peso):

Agua Purificada, USP	N/A	0.600-1.400*
Surelease® E-7-7050	12.0-28.0	0.900-2.100

*removido durante el procesamiento

(C).- Tabletas de liberación prolongada (formulación I con goma xantano) que contiene 75 mg de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Ingredientes	mg tableta	/ kg/26,000 tabs
Maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	120.0	3.120
Goma xantano, NF (Xantural® 75)	60.0	1.560
Goma xantano, NF (Xantural® 180)	20.0	0.520
Celulosa microcristalina, NF (Avicel® PH 302)	192.0	4.992
Talco, USP	4.0	0.104
Ácido Esteárico, NF	4.0	0.104
TOTAL	400 mg	10.400 kg

(D) Tabletas de liberación prolongada (formulación II con goma xantano) que contienen 75 mg de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Item #	Ingredientes	mg tableta	/ kg/26,000 tabs
1	Maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	120.0	3.120
2	Goma xantano, NF (Xantural® 75)	100.0	2.600
3	Goma xantano, NF (Xantural® 180)	60.0	1.560
4	Celulosa microcristalina, NF (Avicel® PH302)	112.0	2.912
5	Talco, USP	4.0	0.104
6	Ácido Esteárico, NF	4.0	0.104
	TOTAL	400 mg	10.400 kg

(E) Tabletas de Liberación Prolongada (Formulación II con synchron, tabletas no recubiertas), que contienen 90 mg de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Ingredientes	mg tableta	/ kg/40,000 tabs
Maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	144.0	5.760
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel® PH 102)	36.0	1.440
Povidona, USP	9.0	0.360
Alcohol Isopropílico, USP	N/A	1.440-1.740*
Vehículo portador oral Synchron, tipo KF	473.0	18.920
Dióxido de silicio coloidal, NF	3.0	0.120
Talco, USP	28.0	1.120
Ácido Esteárico, NF	7.0	0.280
TOTAL	700 mg	28.000 kg

* removido durante el procesamiento

(F) Tabletas de liberación prolongada (formulación II con goma xantano) que contienen 90 mg de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Ingredientes	mg tableta	/ kg/16,000 tabs
Maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	144.0	2.304
Goma xantano, NF (Xantural® 75)	180.0	2.880
Goma xantano, NF (Xantural® 180)	60.0	0.960
Celulosa microcristalina, NF (Avicel® PH 302)	246.5	3.944
Talco, USP	13.0	0.208
Ácido Esteárico, NF	6.5	0.104
TOTAL	650 mg	10.400 kg

Concentración en el Plasma Después de la Administración de una Formulación de Liberación Controlada

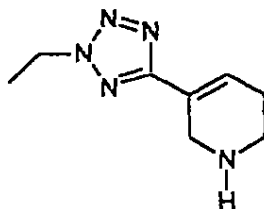
La concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y de su derivado desmetilo, en el plasma, después de la administración de una única dosis de la Formulación A anteriormente descrita, fue medida a lo largo de un periodo de 24 horas. La relación entre las concentraciones de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y de su derivado desmetilo, en el plasma, se mantuvo con un nivel (concentración) de aproximadamente 1;2 a partir de aproximadamente 2 horas después de la administración de la formulación A hasta las 16 horas después de la administración de la formulación.

REIVINDICACIONES

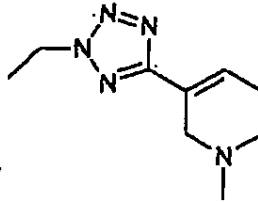
1.- Una composición farmacéutica [para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria] que comprende por lo menos un compuesto que es un agonista o un agonista parcial con respecto a los receptores muscarínicos M_1 , un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_3 y preferentemente también un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_2 , y sus vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

A 2.- La utilización de por lo menos un compuesto que es un agonista o un agonista parcial con respecto a los receptores muscarínicos M_1 , un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_3 y preferentemente también un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_2 , para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobre-activa o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

3.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina que tiene la siguiente fórmula:

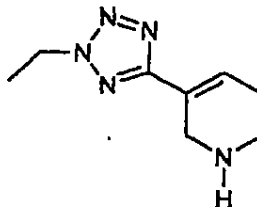


o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, y 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina que tiene la siguiente fórmula:

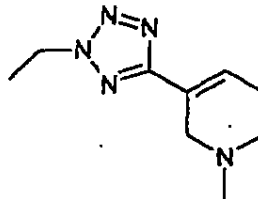


o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

4.- La utilización de acuerdo con la reivindicación 2, de la (2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina que tiene la siguiente fórmula:



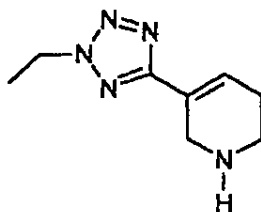
o de una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, en combinación con 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina que tiene la siguiente fórmula:



para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobreactiva o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

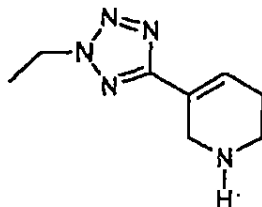
reivindican el compuesto.

5.- Una composición farmacéutica que comprende 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

6.- La utilización de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



o de una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobreactiva o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

7.- La utilización de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o de una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobreactiva o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria.

8.- Una formulación de liberación controlada de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6 tetrahidropiridina o una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma.

9.- La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 8, que contiene maleato de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Paul

10.- La formulación de liberación controlada de acuerdo con las reivindicaciones 8 - 9, que es una formulación a ser administrada una vez por día.

una vez

11.- La formulación de liberación controlada de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada porque la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que tiene como resultado que la concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma es mantenida en un nivel igual o superior al de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

una vez

12.- La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que tiene como resultado que la concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma es mantenida en un nivel que es de por lo menos dos veces el de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

una vez

13.- La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que tiene como resultado que la concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma es mantenida en un nivel de por lo menos 2,3 veces el de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

una vez

14.- La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con perfil que tiene como resultado que la concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma es mantenida en un nivel de por lo menos el triple del de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

15.- La utilización de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o de una sal obtenida mediante la adición de un ácido a la misma, para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 14.

16.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque es una formulación de liberación controlada.

17.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que tiene como resultado que la concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma es mantenida en un nivel igual o superior a por lo menos dos veces, por lo menos 2,3 veces, o por lo menos 3 veces, superior al de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

18.- La utilización de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la composición farmacéutica es una formulación de liberación controlada.

19.- La utilización de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es liberada con un perfil que tiene como resultado que la concentración de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en el plasma es mantenida en un nivel que es igual o superior a por lo menos dos veces, por lo menos 2,3 veces, o por lo menos 3 veces, al de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de la vejiga sobreactiva o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, con compuestos o combinaciones de compuestos que son activos en los receptores muscarínicos. Uno de dichos compuestos activos es la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/ domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500.

- Copenhagen, DENMARK

03003

06049

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, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; 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.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us), or against me (us). And that in all the above matters they may, substituting this Power of Attorney, compromise, transact, admit facts, desist from the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

© CAVELIER ABOGADOS

WEPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101
60100-02364/98

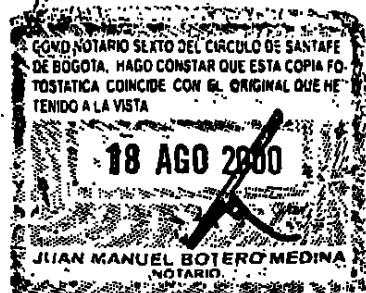
12.06.98 RA
200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dáirlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



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.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

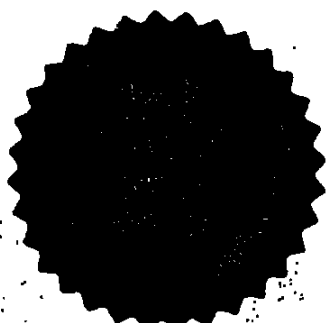
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

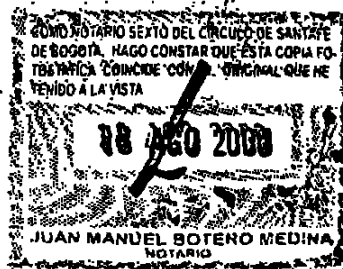
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL

11 JUN 1998

POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD





ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"

Ottiliavej 7-9

DK-2500 Valby

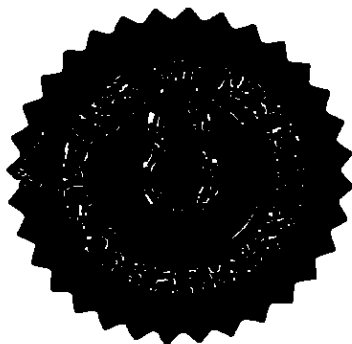
Denmark

of the municipality of Copenhagen

which company was established 14th October 1950

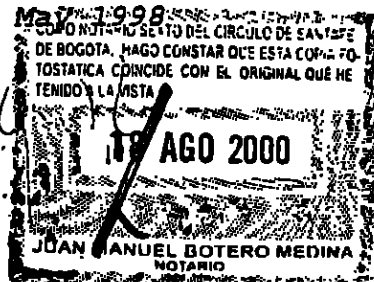
under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

Pia Sødequist

18 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

INGRE ELGAARD

90

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

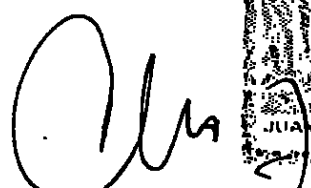
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

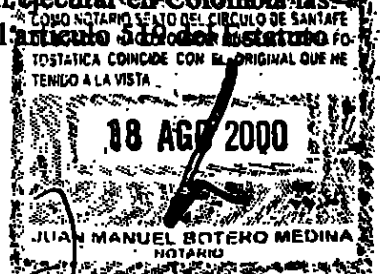
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 34 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248

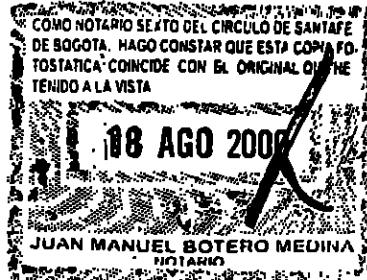
Cuba

GUAYAMA, P.R.
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL - 1 PM 4:40

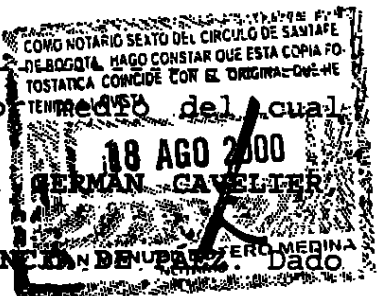
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por  del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENTE
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN (Aparece un símbolo)
ERHVERVSMINISTERIET

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

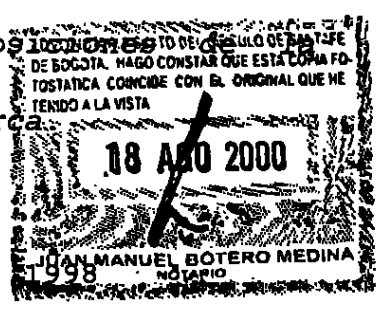
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca*

(Aparece copia de sello de oblea)

*Copenhague, mayo 11,
(firmado)
Pia Sødequist*



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

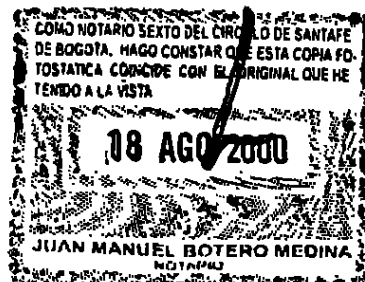
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

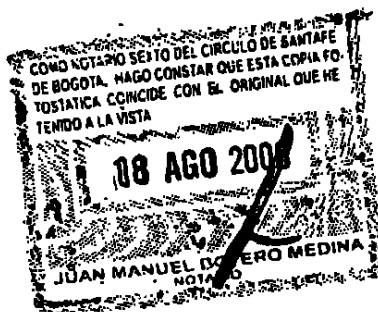
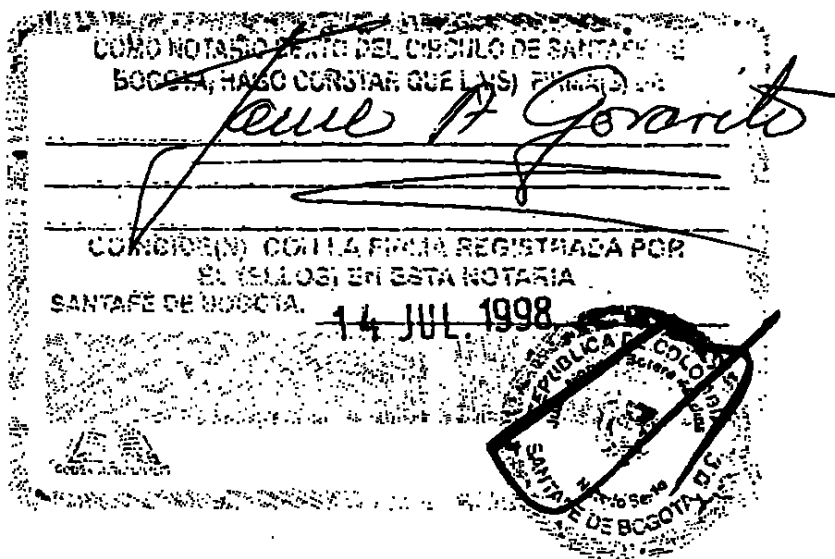
054833

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1993
MINISTERIO DE JUSTICIA





COPIA
14 JUL 1998
18 AGO 2008

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: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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



2e-780-2

⑬ las folios 35 y 36 son folios #2020124

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

A. M. M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

A. M. M. SEXTO EN LA UNIDAD DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

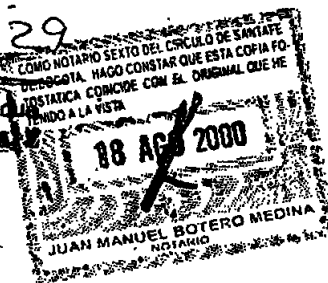
Compañerías (erón)

[Firma]
2899024
438019

En la ciudad de Bogotá, D. C.

832-1101-31429

El/los notario(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) o
aprobación(en) en el presente documento es(son) la(s) suya(s)
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



[Firma]

[Firma]
[Firma]

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL: **A61K 031/044**
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **H. LUNDBECK A/S**
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No. DE SOLICITUD: PA 1999 01157 (72) INVENTOR(ES): Sandeep GUPTA
23 - VIII - 1999
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: DK.
(33) PAÍS: (74) APODERADO: **EMILIO FERRERO**

(54) TÍTULO: **TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA**

(57) RESUMEN:

REIVINDICACIÓN:

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la vejiga sobreactiva o inestable, que incluye el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende por lo menos un compuesto que es un agonista o un agonista parcial con respecto a los receptores muscarínicos M_1 , un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_3 y preferentemente también un antagonista con respecto a los receptores muscarínicos M_2 , y sus vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

NOTA.

FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.



Kongeriget Danmark

Patent application No.: PA 1999 01157

Date of filing: 23 August 1999

Applicant: H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby

This is to certify the correctness of the following information:

The attached photocopy is a true copy of the following document:

- The specification and claims as filed with the application on the filing date indicated above.



Patent- og
Varemærkestyrelsen
Erhvervsministeriet



TAASTRUP 26 July 2000

Lizzi Vester
Head of Section

23/08/1999 10:20

NO. 828 003

H. Lundbeck A/S



273 DK/JMP

Modtaget PD

23 AUG. 1999

Treatment of Urinary Incontinence

**H. Lundbeck A/S
Valby-Copenhagen, Denmark**

Modtaget PD

23 AUG. 1999

1

Treatment of Urinary Incontinence**Field of invention**

5 The present invention relates to the use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof alone, or in combination with 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

10

Background of the Invention

Stimulation of muscarinic receptors is the predominant mechanism leading to bladder contraction in humans and antimuscarinic agents are the most widely used treatment for overactive or unstable bladder. Oxybutynin is among the most widely used antimuscarinic agents for the treatment of overactive or unstable bladder. Available drugs however lack selectivity for the bladder. Thus, dry mouth is experienced in at least 50 % of patients treated with this oxybutynin, often leading to discontinuation of treatment.

15 BP-A1 0 296 721 discloses a class of piperidine or 1,2,3,6-tetrahydropyridine compounds substituted in the 5-position with a five membered heterocyclic group, including a subclass of optionally substituted 5-tetrazolyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine compounds. The compounds are disclosed to have high affinity to central cholinergic receptors, in particular central muscarinic M₁ receptors, thus being predicted useful for the treatment of Alzheimer's disease, senile dementia, and impaired learning and memory functions.

20 The structure-activity relationship of the compounds of said subclass has been described by Moltzen et al., in *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099. 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was reported herein to be selective for muscarinic receptors with a several fold higher affinity to M₁ than to M₂ and M₃ receptors (*Subtypes of Muscarinic Receptors, The Sixth International Symposium, Nov. 9-12, 1994, Fort* .

30

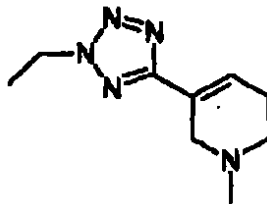
39

2

Lauderdale). Functionally, the compound has been described to behave as a partial agonist at M₁ receptors and an antagonist at M₂ and M₃ receptors.

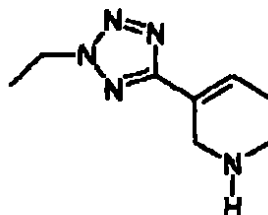
5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine have the structural formula:

5



The demethyl derivative thereof, 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine has the structural formula:

10



The demethyl derivative has been reported by Moltzen et al., in *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099, to be a mixed M₁/M₂ agonist. Hypothermia and salivation were induced rather potently by the demethyl derivative.

It has previously been disclosed that the compound 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine L-(+)-tartrate antagonizes carbachol induced contractions and contractions induced by electrical stimulation of nerves in human detrusor muscle (*The Pharmacologist* 1997, 39(1) p. 101).

It has now been found that the demethyl derivative inhibits carbachol-induced and electrical field stimulation induced contractions of rabbit urinary bladder indicating that the compound may be useful for the treatment of overactive or unstable bladder including urinary

5

x2
40

3

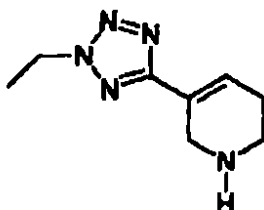
incontinence. Further, it has surprisingly been found that the combination of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and the demethyl derivative have synergistic effect in terms of antagonising carbachol-induced contractions of rabbit bladder.

- 5 Although test results indicate that oxobutynin is ninefold more potent than 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and its demethyl derivative alone or in combination with 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine with regard to the inhibition of bladder contractions, the compounds and compositions according to the present invention have an improved side effect profile compared to oxobutynin, e.g.
- 10 with respect to effects on salivation.

The present invention thus relates to:

The use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula

15



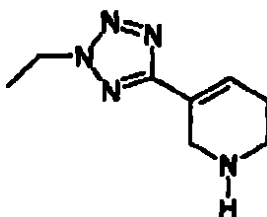
or an acid addition salt thereof for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

- 20 The present invention also relates to a method for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine or an acid addition salt thereof.
- 25 The present invention further relates to a pharmaceutical composition comprising 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula

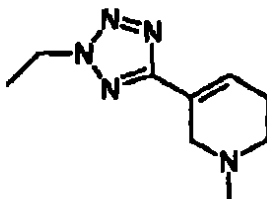
6

43
91

4



or an acid addition salt thereof and 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula



- 5 or an acid addition salt thereof and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

In a further embodiment the present invention relates to the use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine or an acid addition salt thereof and 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine or an acid addition salt thereof for the preparation of
10 a pharmaceutical composition for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

The present invention also relates to a method for the treatment of overactive or unstable
15 bladder, including treatment of urinary incontinence, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine or an acid addition salt thereof and 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine or an acid addition salt thereof. .

20 In a final embodiment the present invention relates to the use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine maleate for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

42

5

The invention also relates to the a method for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine or an acid addition salt thereof.

5

As used herein, treatment of overactive or unstable bladder, includes treatment of frequency, urgency and urge urinary incontinence. The compounds of the invention may also be useful for the treatment of bladder hypersensitivity (sensory urgency) and mixed incontinence, comprising urge urinary incontinence and stress incontinence which is manifested by increased intraabdominal pressure on coughing or sneezing.

10

The pharmaceutical compositions according to the invention which contain two active ingredients may be adapted for simultaneous administration of the active ingredients or for sequential administration of the active ingredients. Typically, the active ingredients are administered simultaneously.

15

The compounds used according to the invention may be obtained as described in EP-A1-0 296 721 and the pharmaceutically acceptable salts thereof can be prepared by methods well known in the art.

20

The oxalic acid addition salt of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine is specifically disclosed in EP-A1-0 296721, the tartrate has been described in Moltzen et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099 and the maleate has been disclosed in WO 99/01448.

25

Further, preparation of the bromide of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine has been described in Moltzen et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4085-4099.

Pharmacology

30

The present study was undertaken to characterize the in vitro inhibitory effects of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (compound B) and the desmethyl

8

43

6

derivative (compound A) on urinary bladder contractions induced by carbachol, a muscarinic receptor agonist, and by electrical field stimulation.

5 Inhibition of Contraction of Isolated Detrusor Smooth Muscles induced by Carbachol or Electrical stimulation

Male New Zealand White rabbits weighing 2.7-3.1 kg were used in all experiments. Rabbits were anesthetized i.v. with pentobarbital and the bladder rapidly removed. The rabbit was then euthanized with beuthanasia fluid (i.n.). The serosal and mucosal layers were removed
10 and longitudinal strips of detrusor (cut longitudinally from the bladder body between 5 mm above the urethral orifices and bladder dome) were prepared. Strips (2 x 10 mm) were placed in an individual organ bath and mounted to force transducers. The baths contained 15 ml physiological salt solution (composition in mM: 118.3 NaCl, 4.5 KCl, 0.4 MgCl₂, 1.2 NaH₂PO₄, 1.8 CaCl₂, 25 NaHCO₃, and 5.5 glucose) at 37°C, which was equilibrated with a
15 mixture of 95 % oxygen and 5 % carbon dioxide. The strips were optimally stretched for isometric tension measurements as described in Gupta et al., American Journal of Physiology, 271: C2045, 1996 and Yono et al., European Journal of Pharmacology, 368: 223, 1999.

20 Effect on Carbachol-Induced contractions

A control concentration-response curve to carbachol was generated using cumulative addition in the absence of antagonists. Following this, tissues were thoroughly washed with physiological salt solution and allowed to equilibrate for 45 minutes. After that strips were
25 exposed to a fixed concentration of antagonist for 30 minutes and the concentration-response curve to carbachol was repeated in presence of antagonists. The effect of each antagonist as well as combinations thereof were studied in 3-5 different concentrations using separate tissue preparation. Responses were expressed as a percentage of the maximal contractile response elicited by carbachol in the control curve. Data is expressed as mean ±
30 S.E.M of (n) animals.

9

46
44

7

EC₅₀ values for carbachol was determined in the absence and presence of different concentrations of antagonists, from a semi-logarithmic plot of the percentage of the max response vs. concentration of antagonist. Results are given in table 1 below:

Concentration of test compound (μM)	EC ₅₀ (μM) Test compound A	EC ₅₀ (μM) Test compound B
0.1	0.42	0.34
0.5	0.60	-
1	0.62	0.65
10	1.7	5.7

5 Table 1: Control (EC₅₀ = 0.31 μM in testing compound A, EC₅₀ = 0.28 μM in testing compound B), Oxybutynin (EC₅₀ = 3.7 μM at 0.1 μM)

The result of testing compound A and compound B in combination is given in table 2 below:

Compound B concentration (μM)	Compound A concentration (μM)	Total concentration in test (μM)	EC ₅₀ (μM)
0.03	0.07	0.1	0.52
0.07	0.15	0.22	0.61
0.13	0.47	0.6	0.95
0.375	0.625	1	1.4
3	7	10	4.9

Table 2: Control (EC₅₀ = 0.25 μM), Oxybutynin (ED₅₀ = 3.7 μM at 0.1 μM)

10

The equilibrium dissociation constant for the antagonist (K_{DA}) for compound A, compound B and oxybutynin were 0.77 μM , 0.72 μM and 0.008 μM respectively. The K_{DA} values were calculated as described by Schild by plotting $\log(\text{dose ratio} - 1)$ vs. $\log(\text{antagonist})$ (Schild et al., Br J. Pharmacology, 4: 277, 1949). Dose ratios were calculated by dividing EC₅₀

15 values in presence of antagonist by EC₅₀ values in absence of antagonist. Results including the dissociation constant for a combination of compound A and B are shown in table 3 below:

Test compound	K_{DB} (μ M)	Coefficients	
		slope	r^2
Compound A	0.77	0.52	0.95
Compound B	0.72	0.99	0.99
Combination	0.09	0.62	1.00
Oxybutynin*	0.008		

Table 3 * Calculated using the formula: $\log(\text{dose ratio} - 1) = \log[\text{antagonist}] - \log KDB$

Based on the K_{DB} values, the effects of compound A and compound B appear to be synergistic for inhibiting carbachol-induced contraction of bladder

Electrical field stimulation-induced contractions

Electrical field stimulation was delivered using platinum electrodes set on both sides of the muscle strips in the organ baths, and a Grass S-88 field stimulator delivered biphasic square wave pulses of 80V, 0.5 ms duration and maintained for 10 seconds, with 2 minute interval between each stimulation. The frequency interval was 0.5-40 Hz. A control frequency-response curve was generated in the absence of antagonists. Following this, tissue were thoroughly washed with physiological salt solution and allowed to equilibrate for 45 min. after that, strips were exposed to a fixed concentration of antagonist for 30 min and the frequency response curve was repeated. The effect of the test compounds and combinations thereof was studied in 3-5 different concentrations using separate tissue preparations. Responses were expressed as a percentage of the maximal contractile response elicited by electrical field stimulation in the control curve. Data is expressed as mean $\pm$ S.E.M of (n) animals.

Maximum inhibition of electrical field stimulated-induced contraction by compound A (concentration 10 μ M), compound B (concentration 10 μ M), combination of compound A and B (concentration of compound A = 7 μ M, concentration of compound B = 3 μ M), and oxybutynin (concentration 0.1 μ M) are shown in table 3 below:

Frequency (Hz)	0.5	1	2	4	8	16	32	40
Max inhibition of EPS-induced contractions (%)								
Compound A	19.86	30.49	34.81	35.43	24.80	19.11	15.11	14.06
Compound B	23.37	18.14	25.99	36.00	26.46	25.66	24.11	21.76
Combination	23.08	30.99	41.63	49.06	44.81	37.19	32.29	29.36
Oxybutylin	28.02	33.44	37.14	32.42	30.63	39.21	41.02	40.49

Table 4

Formulation Examples

- 5 The pharmaceutical compositions of the invention including the compositions for simultaneous or sequential administration of two active ingredients may be prepared by conventional methods in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise:
- 10 corn starch, lactose, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

- Solutions for injections may be prepared by solving the active ingredient and possible additives in a part of the vehicle, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume, sterilization of the solution and filling in suitable ampules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.
- 15

- 20 The active compounds are most conveniently administered orally in unit dosage forms such as tablets or capsules, containing the active ingredients in an amount from about 10 µg/kg to 10 mg/kg body weight, preferably between 25 µg/day/kg to 1.0 mg/day/kg body weight. A suitable daily dose is between 500 µg and 600 mg/day, preferably between 1.0 and 100 mg/day.

25

47

10

Typical examples of recipes for the formulations of the invention are as follows (amounts of active ingredient calculated as free base):

Tablets:

5	Active compound(s)	20 mg
	Lactose	60 mg
	Maize starch	30 mg
	Hydroxypropylcellulose	2.4 mg
	Microcrystalline cellulose	19.2 mg
10	Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
	Magnesium Stearate	0.84 mg

Tablets:

	Active compound(s)	10 mg
15	Lactose	46.9 mg
	Maize starch	1.8 mg
	Microcrystalline cellulose	14.4 mg
	Croscarmellose Sodium Type A	1.8 mg
	Magnesium Stearate	0.63 mg

20

In a preferred embodiment of the invention pharmaceutical compositions containing 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methylpyridine maleate are prepared according to the procedure described in WO 99/17771.

25

30

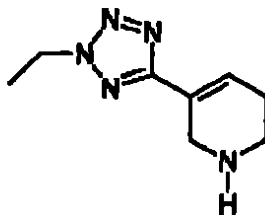
13

49
98

11

Claims:

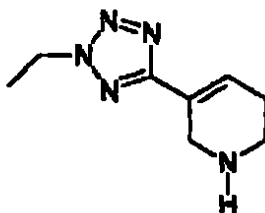
1. The use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine



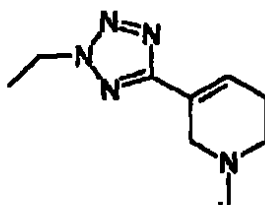
- 5 or an acid addition salt thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

2. A pharmaceutical composition comprising 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula

10



- or an acid addition salt thereof and 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula



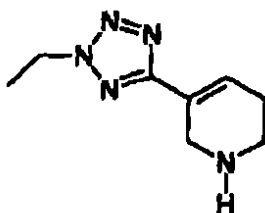
- 15 or an acid addition salt thereof and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

3. The use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula

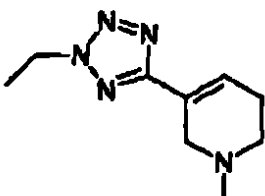
14

80
69

12

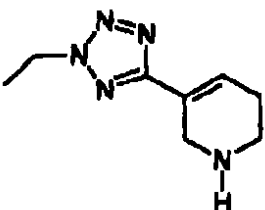


or an acid addition salt thereof in combination with 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine having the formula



5 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

4. A method for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence comprising administering to an individual in need thereof a
10 therapeutically effective amount of a 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula



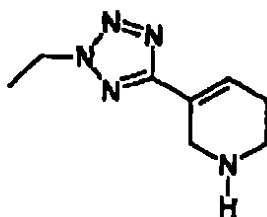
or an acid addition salt thereof.

15

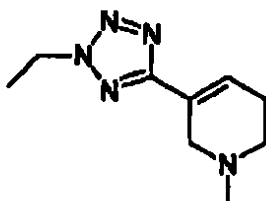
5. A method for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine having the formula

57
58

13



or an acid addition salt thereof in combination with 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine having the formula



5 or an acid addition salt thereof.

6. Use of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methylpyridine maleate for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence.

10

7. A method for the treatment of overactive or unstable bladder, including treatment of urinary incontinence, comprising administering to an individual in need thereof an effective amount of 5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methylpyridine maleate.

82
51

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente danesa N° PA 1999 01157 escrita en inglés para el invento denominado: **TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA.**

ESCUDO DE ARMAS

REINO DE DINAMARCA

Solicitud de patente No.	PA 1999 01157
Fecha de Presentación:	23 de Agosto de 1999
Solicitante:	H LUNDBECK A/S. Ottiliavej 9 DK-2500 Valby

Esto es para certificar la validez de la siguiente información: (

La fotocopia adjunta es una copia verdadera del siguiente documento:

- Se adjunta las especificaciones, reivindicaciones y extracto tal como se presentaron con la solicitud de la fecha arriba indicada.

Directción de Patentes

Firmado: Por: Lizzi Vester

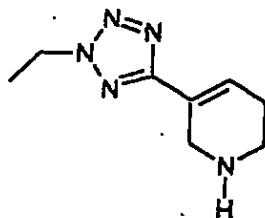
Sello de la Oficina de Patentes.

Fecha: Taastrup. 26 de julio de 2000.

Sello de Oblea

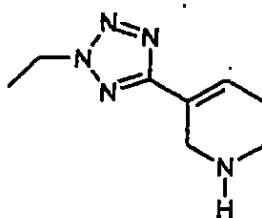
REIVINDICACIONES

1. El uso de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

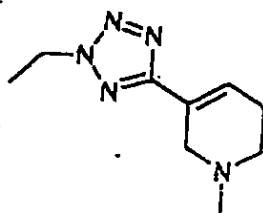


o una sal ácida de adición de la misma para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de una vejiga hiperactiva o inestable, incluyendo el tratamiento de la incontinencia urinaria.

2. Una composición farmacéutica que comprende la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina que tiene la fórmula

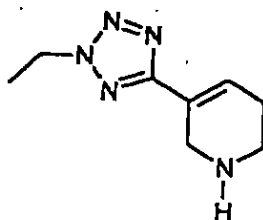


o una sal ácida de adición de la misma y la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina que tiene la fórmula

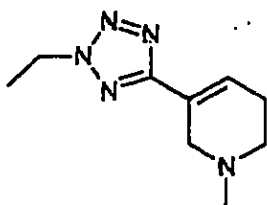


O una sal ácida de adición de la misma y opcionalmente los transportadores o los diluyentes farmacéuticamente aceptables.

3. El uso de 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina teniendo la fórmula

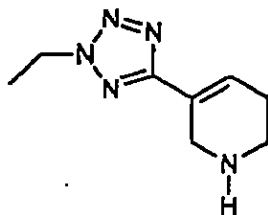


o una sal ácida de adición de la misma en combinación con la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina teniendo la fórmula



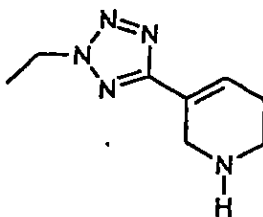
para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una vejiga hiperactiva o inestable, incluyendo el tratamiento de la incontinencia urinaria.

4. Un método para el tratamiento de una vejiga hiperactiva o inestable, incluyendo el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende la administración a un individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina teniendo la fórmula



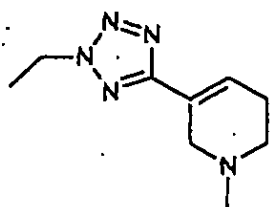
o una sal ácida de adición de la misma.

5. Un método para el tratamiento de una vejiga hiperactiva o inestable, incluyendo el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende la administración a un individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina teniendo la fórmula



59

o una sal ácida de adición de la misma en combinación con la 5-(2etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina teniendo la fórmula



o una sal ácida de adición de la misma.

6. El uso del maleato de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidro-1-metilpiridina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una vejiga hiperactiva o inestable, incluyendo el tratamiento de la incontinencia urinaria.

7. Un método para el tratamiento de una vejiga hiperactiva o inestable, incluyendo el tratamiento de la incontinencia urinaria, que comprende la administración a un individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del maleato de la 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidro-1-metilpiridina.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

86
55

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063066 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2000-08-23 17:06:46
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 11 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS REACCIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 48,499
FECHA : AGOSTO 3 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	GRUPO AVAL	GRUPO AVAL	050-00110-6	483	13,590,000.00

***** 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. _____

Colo 00286-801-133-5

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



57
56

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00063066 00000000 Folios: 56 A
Fecha (AMD): 2000-08-23 17:06:46
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

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 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

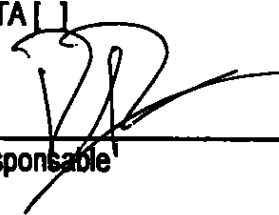
INCOMPLETA []

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 []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

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

EXPEDIENTE 00-63066

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

- | | | |
|-----------------|---------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [x] | NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

Santafé de Bogotá, D.C., 24 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00 - 63066

CONCEPTO TÉCNICO N° 1819

Clasificación Internacional Patentes: $A61K^{31/41}$, $^{31/435}$ ⑦

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, (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)

*El título debe referirse a "composiciones de tetrazolo-tetrahidro-piridina"

Bogotá, D.C., 14 de noviembre de 2000.

202012

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63066

AUTO 3007

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

21 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,

23 NOV 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA