



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO



ACTIVIDAD
NTE
ENCIC

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Aplicación: 0003427 0000000

Folios: 21

Fecha (UTC): 2000-11-02 14:25:11

Origen: C32 PATENTES D I REGISTRADO/ ALL PRESENTAC

Dependencia: 2300 DIVISION DE CUERPO CIENTIFICOS

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

One Franklin Plaza

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER NO. 15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá, D.C.

Teléfono

285 74 60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Peter N. Goodfellow

Richard Nieman

Theodore J. Torphy

Identificación

Dirección

Londres, Inglaterra- Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

Bryn Mawr, Pennsylvania, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención MÉTODO Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERME-
DADES PULMONARES

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A.

(32) Fecha

Noviembre 2, 1999

(31) No Solicitud

60/163,158

Fuente : Convención de París
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/105 II 31/573

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al tratamiento de enfermedades pulmonares tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma por medio de la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 en combinación con un corticosteroide anti-inflamatorio.

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	☒
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:	☐
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

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

3

SEMINISTERIO Y COMERCIO
Indicacion : C383427 C383427 Folios: 21
Fecha (H3): 2000-11-02 14:25:11
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 68,431
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3148400	2,786,000.00

***** 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. _____



Método y composiciones para el tratamiento de las enfermedades pulmonares

Area de la invención

Esta invención se refiere a composiciones y métodos para prevenir o reducir la aparición de síntomas de las enfermedades pulmonares, o para tratar o reducir la gravedad de las enfermedades pulmonares. En particular se refiere a composiciones y métodos para tratar las enfermedades pulmonares mediadas por la fosfodiesterasa 4 (PDE4) por medio de la administración de un inhibidor de la PDE4 con un corticosteroide anti-inflamatorio.

Antecedentes de la invención

La identificación de nuevos agentes terapéuticos para tratar las enfermedades pulmonares se hace difícil por el hecho de que hay múltiples mediadores responsables del desarrollo de la enfermedad. Por ello, parece improbable que la eliminación de los efectos de un único mediador pueda tener un efecto sustancial sobre los tres componentes del asma crónica. Una alternativa a la "solución del mediador" es regular la actividad de las células responsables de la patofisiología de la enfermedad.

Una forma de ello, es elevando los niveles de cAMP (3',5'-monofosfato cíclico de adenosina). Se ha demostrado que el AMP cíclico es un segundo mensajero que media las respuestas biológicas a una amplia serie de hormonas, neurotransmisores y fármacos; [Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]. Cuando el agonista apropiado se une a los receptores específicos de la superficie celular, se activa la adenilato-ciclase, lo que convierte el Mg^{2+} -ATP en cAMP a una velocidad acelerada. El AMP cíclico modula la actividad de la mayoría, si no de todas, las células que contribuyen a la patofisiología del asma extrínseca (alérgica). De esta modo, una elevación de cAMP podría producir efectos beneficiosos que incluyen: 1) relajación del músculo liso de las vías aéreas, 2) inhibición de la liberación del mediador de las células cebadas, 3) supresión de la degranulación de los neutrófilos, 4) inhibición de la degranulación de los basófilos, y 5) inhibición de la activación de monocitos y macrófagos. Por tanto, los compuestos que activan la adenilato-ciclase o inhiben la fosfodiesterasa deben ser efectivos en la supresión de la activación inapropiada del músculo liso de las vías aéreas y de una amplia variedad de células inflamatorias. El principal mecanismo celular para la inactivación del cAMP es la hidrólisis del 3'-fosfodiestéster unido a una o más isozimas de una familia de isozimas a las que se denomina nucleótido-fosfodiesterasas cíclicas (las PDE).

Se ha demostrado que una isozima diferente nucleótido-fosfodiesterasa (PDE) cíclica, la PDE4, es responsable de la descompensación del cAMP en el músculo liso de las vías aéreas y en las células inflamatorias. [Torphy, "Phosphodiesterase

Isozymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" en New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd., 1989]. La investigación indica que la inhibición de esta enzima no sólo produce la relajación del músculo liso de las vías aéreas, sino que también suprime la desgranulación de las células cebadas, basófilos y neutrófilos junto con la inhibición de la activación de monocitos y neutrófilos. Además, los efectos beneficiosos de los inhibidores de la PDE4 se potencian de forma marcada cuando se eleva la actividad de la adenilato-ciclasa de las células diana por medio de apropiadas hormonas o autocoides, como sería el caso *in vivo*. Por ello, los inhibidores de la PDE4 deben ser efectivos en el pulmón, cuando están elevados los niveles de prostaglandina E2 y prostaciclina (activadores de la adenilato-ciclasa). Tales compuestos deben ofrecer un método único para la farmacoterapia del asma bronquial y deben tener significativas ventajas terapéuticas sobre los agentes actualmente en el mercado.

En adición, podría ser útil combinar terapias a la vista del hecho de que la etiología de muchas enfermedades pulmonares incluye múltiples mediadores. En esta invención se presenta la combinación de un inhibidor de la PDE4 y un corticosteroide anti-inflamatorio, particularmente uno administrado por inhalación, para tratar las enfermedades pulmonares. Esta combinación es particularmente útil para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma.

Sumario de la invención

En un primer aspecto esta invención se refiere a un método para tratar una enfermedad pulmonar en un mamífero administrando a un paciente que lo necesite, una cantidad efectiva de un inhibidor específico de la PDE4 y una cantidad efectiva de un agente anti-inflamatorio esteroideo, en cuyo método los fármacos se administran concomitantemente juntos o separadamente y secuencialmente, donde la administración secuencial está próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

En un segundo aspecto esta invención se refiere a una composición para tratar una enfermedad pulmonar en un mamífero que comprende una cantidad efectiva de un inhibidor específico de la PDE4, una cantidad efectiva de un agente anti-inflamatorio esteroideo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

La terapia de combinación contemplada por esta invención comprende administrar un inhibidor de la PDE4 con un agente anti-inflamatorio esteroideo para evitar la aparición de un episodio de una enfermedad pulmonar o para tratar una condición existente. Los compuestos se pueden administrar juntos en una forma de dosificación única o se pueden administrar como dos formulaciones diferentes que pueden ser la

misma o diferente. Como ilustración, ambos fármacos se pueden proporcionar separadamente como formulaciones orales, o uno puede estar en una preparación oral y el otro como un inhalante, o ambos pueden estar preparados en una forma de dosis para inhalación. Los fármacos se pueden administrar al mismo tiempo, o se pueden administrar próximos en el tiempo o remotos en el tiempo, tal como cuando un fármaco se administra por la mañana y el segundo fármaco se administra por la noche.

La combinación se puede usar profilácticamente o después de la aparición de los síntomas. En algunos casos la combinación (o combinaciones) se puede usar para evitar la progresión de una enfermedad pulmonar o para detener la decadencia de una función, tal como la función pulmonar.

El inhibidor específico de la PDE4 útil en esta invención puede ser cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 o el que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, los cuales son solamente inhibidores de la PDE4, y no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de las PDE además de la PDE4. Generalmente se prefiere usar un antagonista de la PDE4 que tiene una relación de IC_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la IC_{50} de la forma catalítica de la PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad dividida por la IC_{50} de la forma que se une al rolipram con una baja afinidad.

Los inhibidores de la PDE usados para tratar la inflamación y como broncodilatadores, fármacos como la teofilina y la pentoxifilina, inhiben las isozimas PDE indiscriminadamente en todos los tejidos. Estos compuestos presentan efectos secundarios, aparentemente porque inhiben de forma no selectiva a las 5 clases de isozima PDE en todos los tejidos. La enfermedad objetivo puede ser tratada de forma efectiva por tales compuestos, pero se pueden presentar efectos secundarios no deseados que, si se pudieran evitar o reducir, podrían aumentar el efecto terapéutico global de este método para tratar ciertas enfermedades. Por ejemplo, los estudios clínicos con el inhibidor selectivo de la PDE4, el rolipram, que estaba siendo desarrollado como un antidepresivo, indican que tiene actividad psicotrópica y produce efectos gastrointestinales, por ejemplo, pirosis, náusea y emesis.

Para los propósitos de esta descripción, el sitio catalítico del cAMP que se une al rolipram R y S con una baja afinidad se denomina el sitio de unión de "baja afinidad" (LPDE4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une al rolipram con una alta afinidad se denomina el sitio de unión de "alta afinidad" (HPDE4). Este término "HPDE4" no debe ser confundido con el término "hPDE4" que se usa para indicar la PDE4 humana.

Se realizaron experimentos iniciales para establecer y validar un ensayo de

unión a [³H]-rolipram. Los detalles de este trabajo se dan en el Ejemplo 1 más adelante.

Para determinar si tanto la actividad de unión de alta afinidad como la actividad de unión de baja afinidad residían en el mismo producto génico, se transformaron las levaduras por métodos conocidos y se siguió la expresión de la PDE4 recombinante durante un período de fermentación de 6 horas. El análisis por transferencia Western usando un anticuerpo dirigido frente a la PDE4 indicó que la cantidad de PDE4 expresada aumentó con el tiempo, alcanzando un máximo después de 3 horas de crecimiento. En adición, más del 90 % del producto inmunorreactivo estaba en los sobrenadantes a alta velocidad (100.000 x g) de los lisados de levadura. Se hizo seguimiento de la unión a [³H]R-(-)-rolipram y de la actividad de la PDE junto con la expresión de la proteína. La actividad de la PDE4 fue co-expresada con la actividad de unión al rolipram, lo que indica que ambas funciones existen en el mismo producto génico. Similarmente a los resultados con el análisis de transferencia Western, se encontró que más del 85 % de la actividad de la PDE capaz de ser inhibida por rolipram y de la actividad de unión a [³H]-rolipram estaba presente en la fracción sobrenadante de la levadura.

Globalmente, la mayor parte de la PDE4 recombinante expresada en este sistema existe como LPDE4 y solamente una pequeña fracción como HPDE4. Consecuentemente, la inhibición de la actividad catalítica de la PDE4 recombinante refleja principalmente las acciones de los compuestos sobre la LPDE4. La inhibición de la actividad catalítica de la PDE4 se puede usar por tanto como un índice de la potencia de los compuestos sobre la LPDE4. La potencia de los compuestos sobre la HPDE4 se puede evaluar examinando su capacidad para competir con el [³H]R-rolipram. Para desarrollar las SAR para los sitios de unión a rolipram tanto los de baja afinidad como los de alta afinidad, se determinaron las potencias de los compuestos seleccionados en dos sistemas de ensayos. Los resultados de los experimentos que usaron compuestos estándar fueron tabulados. Como se esperaba, ciertos compuestos fueron claramente más potentes en la competición con el [³H]-rolipram en el sitio para el cual el rolipram demostró una unión de alta afinidad en comparación con el otro sitio, aquel en el que el rolipram es un agente de unión de baja afinidad. La correlación de SAR entre la unión de alta afinidad y la unión de baja afinidad fue escasa y se concluyó que la SAR para la inhibición de la unión de alta afinidad a [³H]-rolipram fue distinta de la SAR para la unión al sitio de unión de baja afinidad a rolipram.

Se sabe ahora que hay al menos dos formas de unión a la PDE4 (hPDE4) re-

6

combinante de los monocitos humanos con las que interactúan los inhibidores. Una explicación para estas observaciones es que la hPDE4 existe en dos formas distintas. Una se une con los equivalentes de rolipram y denbufilina con una alta afinidad mientras que la otra se une a estos compuestos con una baja afinidad. Los inhibidores de la PDE4 preferidos de uso en esta invención serán aquellos compuestos que tienen una relación terapéutica beneficiosa, esto es, compuestos que inhiben preferentemente la actividad catalítica del cAMP donde la enzima está en la forma que se une al rolipram con una baja afinidad, con lo que se reducen los efectos secundarios que aparentemente están ligados con la inhibición de la forma que se une al rolipram con una alta afinidad. Otra vía para afirmar esto, es que los compuestos preferidos tendrán una relación de IC_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la IC_{50} de la forma catalítica de la PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad dividida por la IC_{50} de la forma que se une al rolipram con una baja afinidad.

Un refinamiento posterior de este estándar es aquel en que el inhibidor de la PDE4 tiene una relación de IC_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor; dicha relación es la relación del valor de IC_{50} para competir con la unión de $[^3H]R$ -rolipram 1 nM a una forma de la PDE4 que se une al rolipram con una alta afinidad sobre el valor de IC_{50} para inhibir la actividad catalítica de la PDE4 de una forma que se une al rolipram con una baja afinidad usando $[^3H]$ -cAMP 1 microM como sustrato. Una explicación adicional de revisión con este ensayo se puede encontrar en la solicitud de Estados Unidos 08/456274, también en tramitación, presentada el 31 de mayo de 1995, cuyo texto se incorpora aquí como referencia con la extensión en que el texto es necesario para la práctica de esta invención.

Ejemplos de inhibidores útiles de la PDE4 son:

- (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona;
- 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N2-clano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona;
- ácido *cis*-4-clano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico;
- cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol];
- (R)-(+)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo;
- (S)-(-)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo.

Los más preferidos son los inhibidores de la PDE4 que tienen una relación de IC_{50} mayor de 0,5 y particularmente aquellos compuestos que tienen una relación mayor de 1,0. Los compuestos preferidos son ácido *cis*-4-clano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxife-

nil)ciclohexan-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se unen preferentemente al sitio de unión de baja afinidad y que tienen una relación de IC₅₀ de 0,1 o mayor.

Los compuestos se indican en la patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996. Esta patente y los compuestos que describe se incorporan aquí en su totalidad como referencia. El compuesto de particular interés, que se describe en la patente de Estados Unidos 5.552.438, es el ácido cis-4-clano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas.

AWD-12-281 de Astra (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (Sept 6-10. Edinburgh) 1998, Abst P.98); un derivado de 8-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de la PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warnar-Lambert); un derivado de benzodioxol de Kyowa Hakko descrito en WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells, L.J. et al. Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc. (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (referencia CAS No 162401-32-3) y una fitazina (WO 9947505) de Byk-Gulden; o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284 (1): 182). Cualquiera de estos compuestos o todos ellos pueden beneficiarse del procedimiento descrito aquí.

Los distintos compuestos específicos indicados antes que no tienen un nombre genérico o un nombre comercial se pueden preparar por los procedimientos descritos en las solicitudes de patentes de Estados Unidos, también en tramitación. USSN 862.083 presentada el 30 de octubre de 1992; USSN 862.111 presentada el 30 de octubre de 1992; USSN 862.030 presentada el 30 de octubre de 1992; y USSN 862.114 presentada el 30 de octubre de 1992 o sus predecesoras o la patente (o patentes) de Estados Unidos que reivindica la prioridad de una o más de estas solicitudes. Cada una de estas solicitudes o patentes relacionadas se incorporan aquí como referencia en su totalidad como si estuvieran descritas en este documento.

Los agentes esteroides útiles en esta invención son corticosteroides orales y para inhalación y sus pro-fármacos que tienen actividad anti-inflamatoria. Ejemplos de estos esteroides son metil-prednisolona, prednisona, dexametasona, fluticasona, beclometasona, budesonida, flunisolida, furoato de mometasona, y acetónido de triamcinolona. La metil-prednisolona y la prednisona son formas orales e inyectables de corticosteroides anti-inflamatorios; están disponibles las mismas en numerosas compañías farmacéuticas de marcas y de genéricos. El dipropionato de beclometasona se comercializa como un aerosol para inhalación bajo los nombres Beconase® y Beconase AQ®.

por Glaxo Wellcome. El propionato de fluticasona se comercializa bajo el nombre de Flonase® por Glaxo Wellcome también. El acetónido de triamcinolona se comercializa por Rhone-Poulenc Rorer bajo el nombre de Nasacort® como una pulverización nasal y aerosol. La flunisolida se comercializa como una solución nasal bajo el nombre de Nasalide® y Nasarel™ por Roche Laboratories. La dexametasona se comercializa como la sal fosfato de sodio por Medeva Pharmaceuticals, Inc. bajo el nombre de Dexamort™ Phosphate. El furoato de mometasona se comercializa como el monohidrato en una preparación nasal por Schering Corp bajo el nombre de Nasonex®. La budesonida es otro corticosteroide más para inhalación usado en el tratamiento de enfermedades pulmonares. Está comercializado por Astra Pharmaceuticals, L.P. como un polvo en un dispositivo de inhalación bajo el nombre de Pulmicort Turbuhaler®. Todos estos fármacos y preparaciones nasales o formulaciones orales o inyectables se pueden encontrar en la edición de 1999 del Physicians' Desk Reference® (PDR), publicado por Medical Economics Corporation, Inc. de New Jersey, USA y está disponible en Internet en la página <http://www.tomescpa.com/fraMain.asp?Mnu=0> y páginas vinculadas. Corticosteroides adicionales actualmente en desarrollo y que se pueden usar en esta invención se indican en la Tabla I.

Tabla I
Corticosteroides para inhalación

Fármaco	Compañía	Indicación
Furoato de mometasona	Schering-Plough	asma SAR
Rofleponida	AstraZeneca	asma
Ciclesonida	Byk-Gulden/ Recordati	asma
Propionato de butixocort	Warner-Lambert/3M	asma/rinitis
RPR-106541	Rhone-Poulenc Rorer	asma
ST-126	SSP/Toni	asma

Una terapia de combinación preferida es la de uno o más compuestos entre dexametasona, fluticasona, beclometasona, budesonida, flunisolida, furoato de mometasona, y acetónido de triamcinolona administrado con ácido *cis*-4-cloro-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, cilomast (Ariflo®). Una terapia preferida es la administración concomitante del esteroide como un inhalante y el ácido en una forma de dosificación oral, en la que cada fármaco se administra una o dos veces al día. Con respecto al ácido, un comprimido oral de liberación controlada es el más preferido.

Se contempla que ambos agentes activos deben ser administrados al mismo

tiempo, o en tiempos muy próximos. Alternativamente, un fármaco se puede tomar por la mañana y otro más tarde a lo largo del día. O en otra situación, un fármaco se puede tomar dos veces al día y el otro una vez al día, al mismo tiempo que el que corresponde a una de las dosis de dos veces al día, o separadamente. Preferiblemente ambos fármacos se deben tomar juntos al mismo tiempo.

Los presentes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran oralmente se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas, preparaciones de liberación controlada o comprimidos para chupar. Una formulación en jarabe generalmente consta de una suspensión o solución del compuesto o sal en un excipiente líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de comprimidos, se puede usar cualquier excipiente farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen estearato de magnesio, *terra alba*, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de cápsulas, cualquier método de encapsulación rutinaria es adecuado, por ejemplo usando los excipientes mencionados antes en cápsulas de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de cápsulas de gelatina blanda, se puede considerar cualquier excipiente farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorpora en cápsulas de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones para inhalación típicas están en la forma de una solución, suspensión o emulsión que se pueda administrar como un polvo seco en la forma de un aerosol usando un propelente convencional tal como los hidrocarburos fluorados tal como triclorofluorometano.

Preferiblemente, la composición de los inhibidores de la PDE4 está en una forma de dosificación unitaria tal como comprimidos o cápsulas. Para los esteroides, se prefiere una preparación de aerosol con dosificación, un inhalador de polvo seco con dosificación o un pulverizador nasal.

El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada. Preferiblemente, el ingrediente activo se administra aproximadamente una vez o dos veces al día, más preferiblemente dos veces al día.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento del asma inducida por el ejercicio (EIA), el asma inducida por la contaminación (PIA) y el asma inducida por el frío, tanto en condiciones crónicas como intermitentemente, en anticipación del estímulo en cuestión. Preferiblemente, los presentes compuestos se usan para terapia a largo plazo.

En cuanto a la cantidad de fármaco administrado, se cree que los inhibidores de la PDE4 se deben administrar en una cantidad entre 1 y 200 microgramos al día por adulto humano. Los esteroides se pueden administrar en conformidad con las instrucciones aprobadas.

10 **Ejemplo 1 - Ensayos de unión de la fosfodiesterasa y el rolipram**

Ejemplo 1A

Se determinó que la PDE4 aislada de los monocitos humanos y la hrPDE (PDE4 humana recombinante) existen principalmente en la forma de baja afinidad. Por tanto, la actividad de los compuestos de ensayo frente a la forma de la PDE4 de baja
15 afinidad se puede evaluar usando ensayos estándar de la actividad catalítica de la PDE4 que emplean [³H]cAMP 1 microM como sustrato (Torphy et al., *J. of Biol. Chem.*, Vol. 267, No. 3 pp 1798-1804, 1992).

Como fuente de proteínas se usaron los sobrenadantes a alta velocidad de cerebros de rata y se prepararon los dos enantiómeros de [³H]-rolipram a una actividad
20 específica de 25,6 Ci/mmol. Las condiciones estándar del ensayo se modificaron a partir del procedimiento publicado para que fueran idénticas a las condiciones del ensayo de la PDE, excepto para el último de los cAMP: Tris HCl (pH 7,5) 50 mM, MgCl₂ 5 mM, 5'-AMP 50 microM y 1 nM de [³H]-rolipram (Torphy et al., *J. of Biol. Chem.*, Vol. 267, No. 3 pp 1798-1804, 1992). El ensayo se realizó durante 1 hora a 30 °C. Se terminó la reacción y el ligando unido se separó del ligando libre usando un recolector de
25 células Brandel. La competición por el sitio de unión de alta afinidad se evaluó en condiciones que fueron idénticas a las usadas para medir la actividad de baja afinidad de la PDE, excepto que [³H]cAMP no estuvo presente.

Ejemplo 1B

30 **Medida de la actividad de la fosfodiesterasa**

La actividad de la PDE se ensayó usando un ensayo enzimático con [³H]cAMP SPA o [³H]cGMP SPA como se describe por el proveedor (Amersham Life Sciences). Las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente, en 0,1 ml de solución tampón de reacción que contiene (concentraciones finales): Tris-
35 HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, [³H]cAMP o [³H]cGMP (aproxima-

M

damente 2000 dpm/pmol), enzima y diferentes concentraciones de los inhibidores. Se dejó que se realizara el ensayo durante 1 h y se terminó con la adición de 50 µl de perlas SPA de sílicato de litio en presencia de sulfato de cinc. Las placas se agitaron y se dejaron estar a temperatura ambiente durante 20 min. La formación del producto radio-

5 marcado se evaluó por espectrometría de centelleo.

Ensayo de unión a [³H]R-rolipram

El ensayo de unión a [³H]R-rolipram se realizó por modificación del método de Schnelder y colaboradores, véase Nicholson, *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol. 12, pp. 19-27 (1991) y McHale *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, Vol. 39, 109-113 (1991). El R-

10 rolipram se une al sitio catalítico de la PDE4, véase Torphy *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, Vol. 39, pp. 376-384 (1991). Consecuentemente, la competición por la unión a [³H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias del inhibidor de la PDE4 de los competidores no marcados. El ensayo se realizó a 30 °C durante 1 h en 0,5 µl de solución tampón que contiene (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM,

15 pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, albúmina de suero bovino al 0,05 %, [³H]R-rolipram 2 nM (5,7 x 10⁴ dpm/pmol) y diferentes concentraciones de inhibidores no radiomarcados. Se paró la reacción por la adición de 2,5 ml de solución tampón de reacción enfriada en hielo (sin [³H]-R-rolipram) y filtración rápida en vacío (Brandel Cell Harvester) a través de filtros Whatman GF/B que habían sido empapados en polietilenimina al 0,3 %. Los filtros

20 se lavaron con 7,5 ml adicionales de solución tampón fría, se secaron, y se contaron por espectrometría de centelleo líquido.

Ejemplo 2

Glicometast/corticosteroide inhalado (ICS) en dosis bajas, estudio de intervalo de dosis

Diseño del estudio:

- Éste fue un estudio de intervalo de dosis de fase IIB, aleatorio, controlado con placebo, con una duración de una semana con placebo en simple ciego, una fase de tratamiento en doble ciego de 6 semanas y una fase de seguimiento de una semana en pacientes con asma suave/moderada.
 - Población del estudio: fueron elegibles pacientes hombres o mujeres de
- 30 edad entre 18 y 70 años, con asma de suave a moderada, que no fueron adecuadamente controlados con dosis bajas de corticosteroides inhalados (no superiores a 500 mcg de dipropionato de beclometasona al día o equivalente). Se requirió que los pacientes tuvieran un cribado de FEV₁ (volumen espiratorio forzado) ≥ 50 % y ≤ 80 % del predicho por altura, edad, se-
- 35

xo y raza y una reversibilidad del 12 % o mayor después de la administración del agonista beta-2. Los pacientes tenían que tener una puntuación del sumario de síntomas de 8 o más en 4 de los 7 días que preceden a la visita de la línea base para ser distribuidos al azar. El tamaño de la muestra fue de 300 pacientes evaluables.

- El clomast se dosificó a 5 mg, 10 mg y 15 mg dos veces al día durante 8 semanas.
- Los sujetos estuvieron en una mediana de administración de 500 mcg de beclometasona equivalente, aunque la dosis media de ICS (corticosteroide inhalado) fue de 652 mcg.
- Punto final primario: cambio desde la línea base al punto final en el volumen espiratorio clínico mínimo en 1 segundo (FEV₁), cambios en el FEV₁ clínico cada semana y durante un periodo de 4 horas después de la primera dosis de una medicación en doble ciego.
- Puntos finales secundarios: uso de medicinas de liberación y síntomas nocturnos.
- Puntos finales terciarios: capacidad vital forzada (FVC) clínica, pico clínico de flujo espiratorio (PEFR), flujo espiratorio forzado al 25-75 % (FEF₂₅₋₇₅) y al 75 % (FEF₇₅), variabilidad domiciliar del PEFR, PEFR domiciliar, puntuación del sumario de síntomas.

Criterios de evaluación

La medida de la eficacia primaria se definió como el cambio desde la línea base hasta el punto final en el volumen espiratorio forzado clínico mínimo en 1 segundo (FEV₁). Los cambios en el FEV₁ clínico se analizaron también cada semana de la fase de tratamiento en doble ciego y durante un periodo de 4 horas inmediatamente después de la primera dosis de una medicación en doble ciego. Las variables de la eficacia secundaria fueron el uso del agonista beta-2 Inhalado/nebulizado y los síntomas del asma nocturna. Las variables de la eficacia terciaria fueron la capacidad vital forzada (FVC), el pico clínico de flujo espiratorio (PEFR), el flujo espiratorio forzado al 25-75 % (FEF₂₅₋₇₅) y al 75 % (FEF₇₅), la variabilidad domiciliar del PEFR, el PEFR domiciliar (mañana y noche), la puntuación del sumario de síntomas (una puntuación conjunta del asma nocturna, matinal y global diurna), el asma matinal, el asma global diurna, el uso de corticosteroides inhalados, tos, sibilancias, disnea/opresión torácica, tasas de exacerbación del asma y las evaluaciones globales hechas por el médico y el paciente.

5

Resultados del estudio:

- Ninguna mejora estadística en el FEV₁ mínimo en el punto final, análisis por ITT, 15 mg de cilomast BID frente al placebo (0,16 l; p=0,062)
- La respuesta fue dependiente de la dosis para el FEV₁ mínimo en el punto final, análisis por ITT.
- Una mejora significativa en el FEV₁ mínimo (0,21 l; p=0,033) si se excluyen los pacientes que reciben dosis de ICS > 500 mcg de beclometasona a la vez que 15 mg BID de cilomast.
- El soporte que confirma a los 15 mg BID de cilomast incluyó el FEV₁ de 4 horas, el PEFR domiciliario, el FEF₂₅₋₇₅ y las puntuaciones de evaluación global hechas por el médico y el paciente.

Ejemplo 3

Estudio de cilomast/corticoesteroides inhalado (ICS) en dosis altas

Diseño del estudio:

- R, DB, PC, DR en pacientes con asma suave/moderada en tratamiento con ≥ 800 mcg de beclometasona.
- Las dosis de cilomast® fueron 5, 10 y 15 mg dos veces al día durante 4 semanas.
- 2 semanas de experimentación.
- Punto final primario: FEV₁ clínico mínimo.
- Puntos finales secundarios: PEFR matinal, síntomas, variabilidad del PEFR, PEFR nocturno, PEFR clínico, FEF₂₅₋₇₅, FEF₇₅, uso de medicación de liberación.

Resultados del estudio:

- No se observó ningún cambio estadísticamente significativo en el FEV₁ clínico mínimo en ningún grupo de dosis en el análisis por ITT.
- No se observó ninguna dependencia de la dosis para el punto final primario.
- El FEV₁ mínimo mejoró estadísticamente con la administración de 10 mg de cilomast BID usando el análisis de medidas repetidas en los pacientes excluidos en tratamiento con < 800 mcg de ICS (0,16 l; p=0,009)
- La dosis de ICS (beclometasona) estuvo en el intervalo de 100 a 4000 mcg y la media fue de 1136 mcg
- El soporte que fortalece a los 10 mg BID de cilomast como la dosis efectiva también se obtuvo de los resultados numéricamente superiores del

FEV₁ a las 4 horas la FVC clínica el PEFR

No se pudo determinar ninguna relación de las respuestas a las concentraciones mínimas fueron proporcionales a las dosis y similares a los estudios previos

5

Tabla 1

Comparación entre compuestos en estudios seleccionados

Estudios de enfrentamiento con alérgico

Datos comparativos del estudio de enfrentamiento con alérgico

	Antic 15-mg bid	Singular	Ultar	ICS 800 mcg de budesonida	B2
% de caída máxima LAR (efecto del tratamiento)	13	12.3	10.7	22.9	6.9
% de caída máxima LAR con protec- ción	NINGUNA	36.4	30.8	32	SIN CAÍDA
% de AUC o LAR (efecto del tratamiento)	3.5	63.5	42.4	No realizado	
% de AUC LAR con protec- ción	NINGUNA	56.9	42.6	No realizado	

Leyenda: Los datos sobre cilomast se tomaron del análisis del protocolo de pacientes de asma tratados con 652 mcg d ICS. Los datos sobre montelukast (MT) budesonida (BDP) y los se tomaron de un único estudio de Singular SBA que midió el efecto de Singular en relación con los corticoides inhalados.

Hay diferencias significativas entre el comportamiento de los grupos del placebo (Pbo) en ambos estudios. Lo cual es limitado pero al Singular cuando se añadió al ICS en bajas dosis a pesar del hecho de que el grupo Pbo también mejoró en el estudio de cilomast.

Las afirmaciones y ejemplos anteriores se pretende que limiten la atención no que la limiten. Se hace referencia a las reivindicaciones que siguen para las que la invención se reserva.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una enfermedad pulmonar administrando a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un inhibidor de la PDE4 y de un corticosteroide anti-inflamatorio en forma combinada, separadamente, o separadamente y
5 secuencialmente donde la administración secuencial está próxima en el tiempo o remota en el tiempo. .

2. El método de la reivindicación 1, donde el inhibidor de la PDE4 es el ácido *cis*-4-clano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico y el esteroide se
10 selecciona del grupo constituido por dexametasona, fluticasona, beclometasona, budesonida, flunisolida, furoato de mometasona, y acetónido de triamcinolona.

15

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Esta invención se refiere al tratamiento de enfermedades pulmonares tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma por medio de la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 en combinación con un corticosteroide anti-inflamatorio.

Nota:

Los folios

19 Tarjeta archivo propietarios
20 " " temático,

fueron retirados para archivar.

Noviembre 24, 2000

Folio 21 forestado para extracto
publicación

Sept 12/2002
202047

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 17 []
- Resumen 18 []
- Comprobante de Pago 3 []
- 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



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-83427

Fecha: 7 de Noviembre del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo NO 265, obra el poder
NO 15.472 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania,
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE

Facultad para desistir SI

Revisado _____



21

Industria y Comercio**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-83427**

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

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

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

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

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

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

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

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

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

Bogotá, D.C., 7 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

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

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1958
CO 083.427
A 61 K 31/185 || 31/573

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 o 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 /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.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES RINTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-83427

AUTO 3929

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GERMAN CASTILLO GRAU 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, requérese 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, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE 28 NOV. 2000
Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 30 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA