

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

147

2596/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 01-00946/- -00009-0000

Rec: 2007-01-10 15:30:10 Dep. ZUZU NUEVACREACIONES

TEL 2 PATENTES

EVB: 1 REGISTRO

Act 329 OTORGAMIENTO Fotos: 0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Ref.: Expediente No. 01.009.467

Solicitud de Patente a nombre de

Novartis International Pharmaceutical Ltd.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis International Pharmaceutical Ltd., domiciliada en Hamilton, Bermuda, solicitante de la patente de la referencia, atentamente me permito presentar documento de cesión de la sociedad Pfizer Products Inc a Novartis International Pharmaceutical Ltd., junto con su debida traducción.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York

6. the 14th day of December 2006

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10231435B

9. Seal/Stamp

10. Signature



James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State

NEW YORK
COUNTY

536618

149
Page 1

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

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Jane E. Callahan

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

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

DEC 14 2006

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

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

ASSIGNMENT DEED

PFIZER PRODUCTS INC a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America domiciled, respectively, at Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America declares hereby that assigns and transfers to NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD, a corporation organized under the laws of Bermuda domiciled at 48 Church Street, Hamilton 12, Bermuda all the rights which have or may have in and to patent application No. 01.009.467 filed on February 8, 2001, in so far as the Republic of Colombia is concerned.

The assignors and the assignee sign this document as proof of their acceptance of this assignment.

DOCUMENTO DE CESIÓN

PFIZER PRODUCTS INC organizada y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América domiciliada, respectivamente, en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América declara por medio del presente documento que cede y traspasa a la sociedad NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD, una compañía organizada bajo las leyes de Bermuda, domiciliada en 48 Church Street, Hamilton 12, Bermuda, todos y cada uno de los derechos que le corresponda o pueda corresponderle sobre la solicitud de patente de invención número 01.009.467 presentada el 8 de febrero de 2001, en cuanto se refiere al territorio de la República de Colombia.

Los cedentes y la cesionaria firman este documento como prueba de la aceptación de esta cesión.

Signed at New York, NY
on December 11, 2006
[Signature]

Firmado en
el

SIGNATURE OF ASSIGNORS



FIRMA DE LOS CEDENTES

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 11th day of Dec., 2006

[Signature]

JANE E. CALLAHAN
Notary Public - State of New York
No: 01CA4959877
Qualified in New York County
My Commission Expires 12-11-2009

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El adjunto documento de cesión de Pfizer Products a Novartis International Pharmaceutical lleva el siguiente sello y la siguiente certificación adjunta en inglés.

Estado de New York - Condado de New York. Juramentado y suscrito ante mí este día 11 de Diciembre de 2006. (Firmado)

Sello rojo: Jane E. Callahan. Notario Público - Estado de New York. No. 01CA4959877. Calificado en el Condado de New York. Mi comisión vence el 12-11-2009"

Hoja adjunta:

536618 - Estado de New York - Condado de New York

Yo, Norman Goodman, Registrador del Condado y Registrador de la Corte Suprema, del Estado de New York, en y para el Condado de New York, una Corte de Registro, poseedor por ley de un sello, certifico por medio del presente documento, según la Ley Ejecutiva del Estado de New York que Jane E. Callahan, cuyo nombre esta suscrito a la declaración, certificado de reconocimiento o prueba adjunta, era en el momento de tomar dicho documento un Notario Público en y para el Estado de New York, debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley, una comisión


Traductor Oficial
JORGE L. SIERRA REYES
-cch 276 - 1993 Minjerkala

o un certificado de su carácter oficial, con su firma autógrafa ha sido archivado en mi oficina; que al momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, estaba debidamente autorizado para tomarlo; que estoy bien familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado su firma en el instrumento adjunto con la depositada en mi oficina por lo cual creo que la firma en el registro adjunto es genuina.

Como constancia de lo anterior, he puesto aquí mi firma y el sello oficial este día 14 de Diciembre de 2006.

(Firmado): Norman Goodman – Registrador del Condado y Registrador de la Corte Suprema, Condado de New York.

Sello redondo sobre esta nota y sobre el documento:

"Registrador del Condado - Condado de New York"

Apostilla adjunta:



Traductor Oficial
JORGE L. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América <u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Norman Goodman
3. Actuando en calidad de:	Registrador del Condado
4. Lleva el sello / estampilla de:	Condado de New York <u>Certificado</u>
5. En:	New York, New York
6. El:	Día 14 de December de 2006
7. Por:	Subsecretario Especial del Estado, Estado de New York.
8. Bajo el No.	NYC-10231435B
9. Sello / estampilla:	Gran sello del Estado de New York
10. Firma:	(Firmado) James Bizzarri Subsecretario Especial del Estado

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Pfizer"

Fecha: 17 de Enero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9325


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

553805
Jorge Serra
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

ZON/ENE 18 A 942

Uyo
JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.



154

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO *COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACION DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENERGICO ESPECIFICAMENTE 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-yl)-5-(2-piridyl)quinazolin: Y UN ANTAGONISTA MUSCARINICO ESPECIFICAMENTE DARIFENACINA.*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG1

71. SOLICITANTE NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.

DOMICILIO HAMILTON, BERMUDA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., _____

4 3182 155

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

Heinz Mostosi and Hans Rudolf Haus
acting on behalf of and representing
Novartis International Pharmaceutical
Ltd.

domiciled at
48 Church Street, Hamilton HM 12,
Bermuda

hereby appoints

JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal facilities, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at *Hamilton*
on *July 13, 2001*

H. Mostosi

H. Haus

Heinz Mostosi Hans-Rudolf Haus
Patents and Trademark Administrators

El suscrito

obrado en nombre y representación de
Novartis International Pharmaceutical
Ltd.

con domicilio en
48 Church Street, Hamilton HM 12,
Bermuda

nombra a

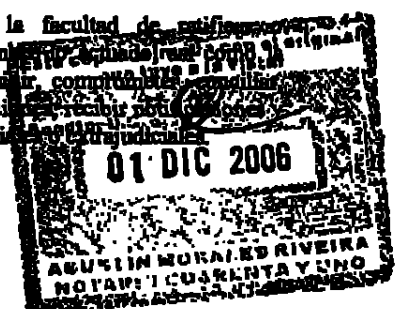
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñas, registros sanitarios, así como sus traslados, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, comunicadas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de sustituir, confirmar en nuestro nombre, transigir, comprometer, conciliar, desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Firmado en
el



Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of Mr. Hans Rudolf Haus, citizen of Hottwil, Switzerland, residing in Olsberg, Switzerland, and Mr. Heinz Mostosi, citizen of Basel, Switzerland, residing in Hofstetten, Switzerland, both acting for Novartis International Pharmaceutical Ltd., in Hamilton, Bermuda, both as authorized signatories, both with joint signature; the authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 17th (seventeenth) of July 2001 (twothousandandone)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg. Prot. 978/2001

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 6 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dr. iur. M. Staehelin

3. In seiner Eigenschaft als off. Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Gemeinsamen

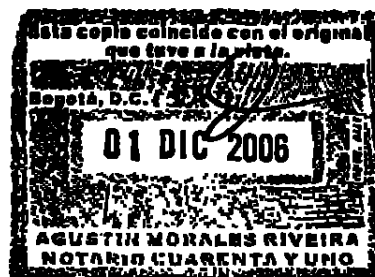
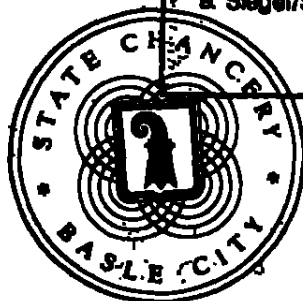
Bestätigt

5. in Basel (Câlo) 6. am 19. Juli 2001

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 6077/10404

9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift: H. Lauener
Hanna Lauener



TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES de la Atestación adjunta al poder que Novartis International Pharmaceutical Ltd. domiciliada en Hamilton, Bermuda, otorga a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe

ATESTACION

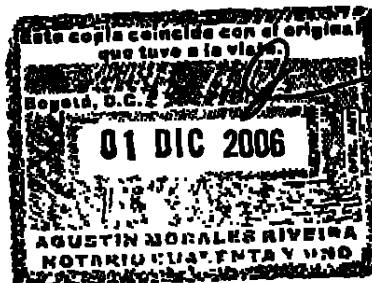
Yo, el suscrito Notario Público domiciliado en Basilea, Suiza, certifico que las firmas que aparecen anteriormente son las firmas genuinas y auténticas pertenecientes al Señor Hans Rudolf Haus, ciudadano de Hottwil, Suiza, domiciliado en Olsberg, Suiza, y del Señor Heinz Mostosi, ciudadano de Basilea, Suiza, domiciliado en Hofstetten, Suiza, quienes actúan en nombre y representación de Novartis International Pharmaceutical Ltd., domiciliada en Hamilton, Bermuda, ambos como signatarios autorizados, ambos con firma conjunta; la autenticidad de las firmas se estableció mediante comparación.

Basilea, 17 de Julio del 2001

Dr. iur. M. Staehelin, Notario
(Firma y Sello Oficial)

Prot. de Leg.: 978/2001

[Apostilla en idioma Alemán fechada el día 19 de Julio del 2001 que legaliza la firma del Notario Dr. M. Staehlin bajo el No. 6077/10404]



M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

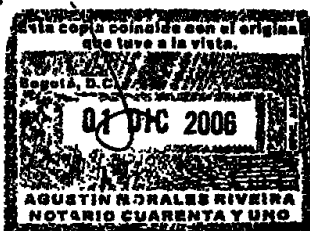
Traductor Oficial

911 de Mayo 1988 MINJUNTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 SET 18 P 12:17
JFE DE RELACIONES
PRADO D.L.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

24.253276
CUYA FIRMA REPRESENTA
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS



Traducción oficial del alemán de la apostilla adjunta al PODER que la compañía Novartis International Pharmaceutical Ltd. domiciliada en 48 Church Street, Hamilton HM 12, Bermuda, otorga a Ximena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

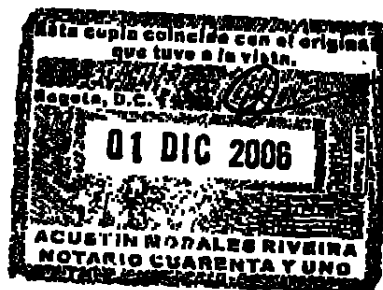
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Dr. iur. M. Staehelin
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello: Del mencionado Notario

Confirmado

5. En: Basilea
6. El día: 19 de Julio del 2001
7. Por: La Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. Bajo el No.: 6077/10404
9. Sello: CANCELLERIA DE ESTADO DEL CANTON DE LA CIUDAD DE BASILEA
10. Firma: Hanna Lauener



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 SEPT 9 12:17
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
253277
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia es idéntica con el original
que tuvo a la vista.
01 DIC 2006
ARISTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Solicito expresamente a nombre de **Novartis International Pharmaceutical Ltd.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bermuda, domiciliada en 48 Church Steet, Hamilton 12, Bermuda, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE 4-amino- 6,7 - dimetoxi - 2 - (5 - metanosulfonilamido - 1, 2, 3, 4, - tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA"**.

Clase: A61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/181,310	32) Fecha 08/02/00	(33) País US
		(72) Inventor(es) WYLLIE, Michael, Grant	
		(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α-ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE 4-amino- 6,7 - dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido- 1,2,3,4, - tetrahidroisoquinol-2-il)-5- (2-piridil) quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA.			

Reivindicación(es):

1.- Una combinación que comprende un antagonista alfa-adrenorreceptor, específicamente 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamida-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y un antagonista muscarínico específicamente Darifenacina, en donde los ingredientes activos están presentes en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática benigna en varones, conteniendo dichas combinaciones un antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico. Las combinaciones de la invención son particularmente adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior moderados o severos.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE
UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE
4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-
il)-5-(2-piridil)quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO
ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA .

Esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB) en hombres, conteniendo dichas combinaciones un antagonista del receptor alfa-adrenérgico y un antagonista muscarínico. Las combinaciones de la invención son particularmente adecuadas para tratar los STUI moderados o severos.

10 La HPB es un trastorno casi universal progresivo en el hombre a medida que envejece caracterizado por un aumento del tamaño nodular del tejido prostático que tiene como resultado, debido a la obstrucción de la uretra, un grado variable de obstrucción en la salida de la vejiga. El
15 trastorno no es una causa primaria de muerte, pero es una causa que conduce a morbilidad en hombres de edad avanzada y se asocia con una diversidad de síntomas del tracto urinario inferior. Los STUI en hombres incluyen, entre otros, aumento de la frecuencia de micción, nicturia, un débil
20 chorro urinario e indecisión o retraso para iniciar el flujo urinario. Las consecuencias crónicas de la HPB pueden incluir hipertrofia del músculo liso de la vejiga, una vejiga descompensada y una mayor incidencia de infecciones en el tracto urinario. Las propiedades bioquímicas, histológicas
25 y farmacológicas específicas del adenoma prostático que

-2-

conducen a la obstrucción de la salida de la vejiga no se conocen todavía. Sin embargo, el desarrollo de la HPB se considera que es un fenómeno ineludible para la población masculina de edad avanzada. La HPB se observa corrientemente

5 en hombres mayores de 50 años y se observa en aproximadamente el 70% de los varones de más de 70 años de edad. En la actualidad, en los Estados Unidos, el procedimiento elegido para tratar la HPB es la administración de antagonistas del receptor alfa₁-adrenérgico y, en un menor grado, la cirugía,

10 que implica normalmente la resección transuretral de la próstata (RTUP). Las limitaciones de la cirugía para tratar la HPB incluyen la morbilidad asociada con el procedimiento quirúrgico en hombres de edad avanzada, la persistencia o recurrencia de los síntomas obstructivos e irritativos, así

15 como el coste significativo de la cirugía. En general, los antagonistas del receptor alfa₁-adrenérgico se usan solo en el tratamiento de pacientes con STUI leves o moderados.

Se reconoce que los STUI derivan de cambios en la resistencia de la uretra inducidos por el aumento del tamaño

20 de la próstata; el flujo de salida de la orina se reduce y se inducen cambios asociados en la vejiga. Con frecuencia, en hombres con HPB morfológica se observa un patrón característico de las contracciones de la vejiga inestable, también conocida como vejiga irritable.

25 Aunque los STUI pueden originarse debido a muchas

causas, una actividad anormalmente elevada del sistema nervioso simpático se considera una causa determinante principal. La noradrenalina, un neurotransmisor liberado por los terminales nerviosos simpáticos, contrae el músculo liso
5 prostático que rodea a la uretra, y aumenta la resistencia de la uretra, reduciendo de este modo el flujo de salida.

Los receptores alfa-adrenérgicos (en lo sucesivo denominados "alfa-adrenorreceptores" o "alfa-receptores") son sitios de reconocimiento de proteínas específicas localizados
10 en los sistemas nerviosos central y periférico y en otros tejidos en todo el cuerpo. Los neurotransmisores, como la noradrenalina, controlan muchos procesos fisiológicos a través de una acción sobre estos receptores y, de este modo, transmiten información entre las células o influyen en las
15 células o influyen en procesos bioquímicos dentro de la célula. En los últimos cuarenta años se han desarrollado muchos agentes capaces de modificar la actividad de la noradrenalina o sobre los alfa-adrenorreceptores. Los fármacos activos en los alfa-adrenorreceptores pueden
20 dividirse en dos clases principales, agonistas y antagonistas. Los agonistas, de los cuales son ejemplos la fenilefrina y la metoxamina, activan el sistema receptor de la misma forma que los neurotransmisores endógenos, la adrenalina y noradrenalina. Los antagonistas, de los cuales
25 son ejemplos la fenoxibenzamina y prazosina, no activan el

receptor, sino que bloquean las acciones de los neurotransmisores endógenos.

En los últimos años se han descubierto diferentes tipos de alfa-adrenorreceptores que incluyen, alfa₁-adrenorreceptores y alfa₂-adrenorreceptores. Estos tipos de receptores se consideran ahora subdivididos además en subtipos que incluyen los alfa _{1A}, _{1B}, _{1D}, _{1H}, _{1L} Y _{1N}. Se sabe que los alfa₁-adrenorreceptores actúan sobre la contracción del músculo vascular (arterial y venoso) y del músculo prostático. Los antagonistas del alfa₁-adrenorreceptor se han usado extensamente como terapia de primera línea para el tratamiento de la hipertensión y, más recientemente, para el alivio sintomático de la HPB (véase Kenny et al, Expert Opinion in Invest Drugs, 1995, 4 915-923).

Se sabe que los antagonistas del alfa-adrenorreceptor alivian la obstrucción causando una relajación del músculo liso de la próstata, una reducción de la resistencia de la uretra y un mayor flujo de salida. Como resultado de estos cambios, los pacientes varones con síntomas clínicos de HPB leve a moderada experimentan una mejora moderada de los síntomas. La magnitud del efecto es considerablemente menor que la conseguida después de la cirugía.

Los STUI, aunque tradicionalmente asociados con la HPB, pueden encontrarse en hombres y en mujeres. Se aprecia que las mujeres, aunque por supuesto no desarrollan HPB

morfológica, también la padecen debido a contracciones de la vejiga inestable. Los síntomas clínicos, en particular frecuencia y urgencia, son similares en hombres y mujeres.

La excitabilidad de la vejiga está bajo el control del sistema nervioso parasimpático que libera un neurotransmisor llamado acetilcolina. La acetilcolina actúa sobre los sitios de reconocimiento de las proteínas en la vejiga denominados receptores antimuscarínicos, produciendo un aumento de la excitabilidad eléctrica de la vejiga y una concentración del músculo de la vejiga. Se sabe que la vejiga inestable se origina debido a una excitabilidad o contractilidad anormales.

Los fármacos activos en los receptores muscarínicos pueden dividirse en dos clases principales, agonistas y antagonistas. Los agonistas activan el sistema receptor de la misma forma que lo hace el neurotransmisor endógeno acetilcolina. Los antagonistas muscarínicos (en lo sucesivo denominados "antimuscarínicos", de los cuales son ejemplos la atropina y la hioscina) no activan el receptor sino que bloquean las acciones del transmisor endógeno. En los últimos años se han descubierto diferentes tipos de receptores muscarínicos que incluyen el M_1 , M_2 y M_3 .

Se sabe que los agentes antimuscarínicos alivian muchos de los síntomas derivados de una vejiga inestable o irritable en mujeres que experimentan incontinencia urinaria. También

se ha encontrado eficaz para tratar estos síntomas en mujeres la combinación de Hyosciamina y Doxazosina (véase S. Serels et al., Neurourology and Urodynamics, 1998, 17, 31-36). Sin embargo, en circunstancias normales, los STUI derivados de 5 contracciones de la vejiga inestable inducidos por HPB en hombres no deberían tratarse con antimuscarínicos. De hecho, el uso de antimuscarínicos en el tratamiento de los STUI en hombres con HPB está contraindicado al poder causar retención de orina, que puede requerir cateterización o cirugía (véase 10 M. Caine et al., Br. J. Urol. 1975, 47(2), 193-202).

Esta invención describe la combinación de un antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico para usar como medicamento. En particular, describe el uso de un antagonista del alfa-adrenorreceptor combinado con un 15 antagonista muscarínico en la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia benigna en mamíferos.

La invención también describe un procedimiento para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados 20 con hiperplasia prostática benigna, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, por separado, de forma secuencial o simultánea, una cantidad eficaz de un antagonista del alfa-adrenorreceptor combinada con un antagonista muscarínico.

25 Todas las referencias a un antagonista del alfa-

adrenorreceptor y/o un antagonista muscarínico, bien sea en la descripción o en las reivindicaciones adjuntas, se considerará que incluyen todas las formas activas de tales agentes, incluyendo la forma libre de los mismos (por ejemplo, la forma libre y/o de base) y también todas las sales, polimorfos, hidratos, silicatos, estereoisómeros (por ejemplo, diastereoisómeros y enantiómeros) y formas similares farmacéuticamente aceptables. También se incluyen los metabolitos activos del antagonista del alfa-adrenorreceptor o del antagonista muscarínico, en cualquier forma.

El antagonista del alfa-adrenorreceptor puede ser selectivo para los alfa₁-adrenorreceptores o puede no ser selectivo, presentando actividad tanto en los receptores alfa₁ como en los alfa₂. Se prefieren los antagonistas selectivos para el alfa₁-adrenorreceptor. En el contexto de los subtipos conocidos de alfa₁-adrenorreceptor, se prefieren igualmente los antagonistas en 1A, 1B, 1D, 1H, 1N Y 1L.

Los antagonistas del alfa₁-adrenorreceptor adecuados incluyen 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina (como se describe en el ejemplo 19 del documento WO98/30560), alfuzosina, indoramina, maftopidil, tamsulosina, doxazosina, terazosina, abanoquil y prazosina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los antagonistas preferidos del alfa₁-adrenorreceptor incluyen 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, doxazosina, terazosina, indoramina, abanoquil y prazosina y sus sales farmacéuticamente aceptables (especialmente el mesilato de doxazosina, el
5 clorhidrato de terazosina, el mesilato de abanoquil y el clorhidrato de prazosina).

Otros antagonistas del alfa-adrenorreceptor que se describen por ser selectivos para el receptor alfa, incluyen: Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053 y SL
10 89.0591 (Kenny et al Expert Opinion in Invest Drugs 1995 4; 915-923).

Los antagonistas del alfa-adrenorreceptor no selectivos adecuados incluyen fentolamina, trazodona, dapiprazol y fenoxibenzamina.

15 Los antagonistas del alfa-adrenorreceptor útiles en esta invención pueden elegirse con libertad entre los ya conocidos en la técnica o descubiertos posteriormente y/o descubiertos a partir de ahora y/o desarrollados a partir de ahora. Además de los identificados específicamente antes, los alfa-
20 antagonistas y sus sales se han descrito extensamente en la literatura de patentes, incluyendo las patentes de los Estados Unidos 5.599.810, 5.340.814, 5.508.279, 4.755.507, 4.188.390, 4.026.894, 3.511.836, 4.315.007, 3.527.761, 3.997.666, 2.503.059, 4.703.063, 3.381.009, 4.252.271 y
25 2.599.000, cada una de las cuales se incorpora en la presente

memoria como referencia.

El antagonismo en el alfa-adrenorreceptor de un compuesto y, por tanto, su idoneidad para usar en la presente invención, se pueden determinar usando una serie de ensayos
5 convencionales *in vitro*. Los ensayos adecuados incluyen los descritos en la patente de los Estados Unidos 5.599.810, que usan aorta de conejo para determinar la actividad antagonista en el alfa₁-adrenorreceptor y en la patente de los Estados Unidos 5.340.814 que emplea corteza de cerebro de rata para
10 determinar la actividad antagonista. Ambas patentes se incorporan en la presente memoria como referencia.

El antagonista muscarínico puede ser selectivo para los receptores M₃ o puede ser no selectivo, presentando antagonismo en M₁, M₂ y M₃. Se prefieren los antagonistas
15 selectivos para el receptor M₃.

Los antagonistas muscarínicos no selectivos adecuados incluyen atropina, fluvoxato, hioscina, oxibutinina, tolterodina, propantelina, propiverina, trospio y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Son antagonistas muscarínicos selectivos para el receptor M₃ adecuados darifenacina, tolterodina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De los antagonistas muscarínicos anteriores, se prefieren especialmente darifenacina, tolterodina y
25 oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en

particular, el citrato de darifenacina.

Los antagonistas muscarínicos útiles en esta invención pueden elegirse con libertad entre los ya conocidos en la técnica o los descubiertos posteriormente y/o los
5 descubiertos a partir de ahora y/o los desarrollados a partir de ahora. Además de los identificados de forma específica antes, en la literatura de patentes, incluyendo el documento EPA-0388054 que se incorpora en la presente memoria como referencia, se han descrito antagonistas antimuscarínicos de
10 pirrolidina.

La actividad antagonista muscarínica de un compuesto y, por tanto, su idoneidad para usarse en la presente invención, se puede determinar usando una serie de ensayos convencionales *in vitro* (véase Wallis and Napier, Life Sci.:
15 64: 395-401: 1997).

Una combinación adecuada es un antagonista muscarínico y un antagonista del alfa-adrenorreceptor no selectivo.

Combinaciones preferidas son un antagonista muscarínico con un antagonista selectivo del alfa₁-adrenorreceptor y un
20 antagonista no selectivo del alfa-adrenorreceptor con un antagonista muscarínico que sea selectivo para el receptor M₁.

Una combinación particularmente preferida es un antagonista selectivo del alfa₁-adrenorreceptor y un
25 antagonista muscarínico que sea selectivo para el subtipo de

receptor M_3 .

La más preferida es una combinación de cualquier antagonista del alfa-adrenorreceptor con darifenacina. las combinaciones específicas preferidas incluyen:

5 doxazosina y darifenacina; y

4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y darifenacina; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Administrar ambos agentes terapéuticos produce un efecto
10 que es mayor que el del antagonista del alfa-adrenorreceptor administrado en solitario. Esto es una ventaja porque permite que la administración de una dosis menor de antagonista del alfa-adrenorreceptor proporcione un efecto terapéutico. Una ventaja adicional es que la terapia se puede efectuar para
15 pacientes que, por ejemplo, no responden de forma adecuada al uso de un antagonista del alfa-adrenorreceptor a la que se consideraría la dosis de intensidad máxima.

Conforme a un aspecto de la presente invención, se proporciona un producto que comprende una primera composición
20 farmacéuticamente aceptable que contiene un antagonista del alfa-adrenorreceptor y una segunda composición farmacéuticamente aceptable que contiene un antagonista muscarínico para usar como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de
25 síntomas del tracto urinario inferior asociados con la

-12-

hiperplasia benigna en mamíferos.

En una realización, el antagonista del alfa-adrenorreceptor en la primera composición no es selectivo.

Preferiblemente, el antagonista del alfa-adrenorreceptor
5 de la primera composición es selectivo para los receptores α_1 .

Más preferiblemente, el antagonista del alfa-adrenorreceptor en la primera composición se selecciona de
4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-
10 tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina,
doxazosina, terazosina, abanoquil, prazosina e indoramina y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

El antagonista muscarínico de la segunda composición puede ser no selectivo.

15 Preferiblemente, el antagonista muscarínico en la segunda composición se selecciona de darifenacina, tolterodina y oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente, el antagonista muscarínico en la
20 segunda composición se selecciona de los receptores M_1 .

Lo más preferible, el antagonista muscarínico en la segunda composición es darifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona la administración de
25 cada uno de los antagonistas de forma separada pero como

-13-

parte del mismo programa o pauta de tratamiento terapéutico y, se contempla que la administración separada de cada compuesto, en tiempos diferentes y por vías de administración diferentes, se recomienda a veces. Así, los dos componentes
5 no necesariamente deben ser administrados esencialmente al mismo tiempo. En una realización preferida, el antagonista del alfa-adrenorreceptor se administrará varios días antes de iniciarse la del antagonista muscarínico, ya sea a diario, o según las necesidades. En otra realización preferida, la
10 administración se programa de modo que el efecto farmacocinético máximo del antagonista del alfa-adrenorreceptor precede al efecto farmacocinético máximo del antagonista muscarínico. Si la administración combinada se realiza por separado, también se prefiere que ambos
15 componentes se administren en una forma de dosificación oral.

El producto puede comprender un estuche. El estuche puede comprender un envase que contenga las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un envase de lámina dividido, en los que cada compartimento contiene una
20 pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos) que comprenden el antagonista del alfa-adrenorreceptor o el antagonista muscarínico.

Como alternativa, en lugar de separar las formas de dosificación que contienen el ingrediente activo, el estuche
25 puede contener compartimentos separados que contengan cada

uno una dosificación completa que comprende las composiciones separadas. Un ejemplo de este tipo de estuche es el envase blíster, en el que cada uno de los blíster individuales contiene dos comprimidos, un comprimido que comprende el antagonista del alfa-adrenorreceptor y otro que comprende el antagonista muscarínico.

De forma típica, el estuche comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. Tales instrucciones tendrán en cuenta situaciones como:

- 10 i) la forma de dosificación en la que se administran los componentes (por ejemplo, oral y parenteral),
- ii) cuando las partes que constituyen el producto se administran en diferentes intervalos de dosificación, o
- 15 iii) cuando el médico encargado desee decidir la dosis de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de dicho estuche es el denominado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosis unitarias farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas y similares. Los envases blíster están formados por lo general por una lámina de material relativamente rígido cubierta con una delgada hoja de un material plástico, preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se conforman unos alveolos en la

-15-

hoja delgada de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, se colocan en los alveolos los comprimidos o cápsulas y se sella la lámina de material relativamente
5 rígido a la hoja delgada de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se han conformado los alveolos. Con preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la
10 cual se practica una abertura en la lámina en la posición donde se encuentra el alveolo. El comprimido(s) o cápsula(s) puede(n) extraerse entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito en el estuche, por ejemplo, en forma de números cerca de los
15 comprimidos o cápsulas, de forma que los números correspondan a los días de la pauta de administración en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera semana, Lunes,
20 Martes, y así sucesivamente. Segunda semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente". Serán evidentes otras variaciones de recordatorio. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas para tomar en un día dado. Además, una dosis diaria del primer componente
25 puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una

20
177

dosis diaria del segundo componente puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio deberá reflejar esto.

También se encuentra dentro del alcance de la presente
5 invención que tanto el antagonista del alfa-adrenorreceptor como el antagonista muscarínico pueden estar presentes en una única composición. Así, conforme a otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que contiene un antagonista del alfa-adrenorreceptor, un
10 antagonista muscarínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los antagonistas del alfa-adrenorreceptor adecuados incluyen los que son no selectivos. Preferiblemente, el antagonista del alfa-adrenorreceptor es selectivo por el
15 receptor α_1 . Más preferiblemente, el antagonista del alfa-adrenorreceptor se selecciona de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidrocisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, doxazosina, terazosina, abanoquil, prazosina e indoramina y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables.

Los antagonistas muscarínicos adecuados incluyen los que son no selectivos. Preferiblemente, el antagonista muscarínico se selecciona de darifenacina, tolterodina y oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Más preferiblemente, el antagonista muscarínico es

selectivo para los receptores M₁. Lo más preferible, el antagonista muscarínico en la segunda composición es darifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Lo más preferido es una composición que contiene una
5 combinación de cualquier antagonista del alfa-adrenorreceptor con darifenacina. Combinaciones específicas preferidas incluyen:

doxazosina y darifenacina; y

4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-
10 tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y darifenacina; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la presente invención, tanto aquellas que contienen un solo componente como aquellas que contienen ambos, pueden ser adecuadas para la administración
15 tópica, oral, parenteral o rectal. Las composiciones pueden proporcionar la liberación inmediata o sostenida del agente terapéutico. Formulaciones de liberación retardada o sostenida particularmente adecuadas son las que se describen en el documento WO97/09980.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos aunque por lo general se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía deseada de administración y a la práctica farmacéutica convencional.

25 Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden

-18-

administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.

Tales comprimidos pueden contener excipientes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes, tales como almidón (preferiblemente almidón de patata, maíz o tapioca) almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y agentes ligantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Los comprimidos se fabrican por un procedimiento convencional, por ejemplo, compresión directa o un proceso de granulación por vía húmeda o seca. Los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir con envolturas apropiadas.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, celulosa, almidón, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o

elixires, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diferentes agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o tintes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes como agua, etanol, 5 propilenglicol y glicerina y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, 10 intramuscular o subcutánea, o se pueden administrar por técnicas de infusión. Para dicha administración parenteral, se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre.

15 Las soluciones acuosas pueden estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos

20 en la materia.

Para la aplicación tópica sobre la piel, los compuestos de la invención se pueden formular como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes:

25 aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca,

propilenglicol, compuesto a base de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, se pueden formular en una loción o crema adecuada, suspendidos o disueltos, por ejemplo, en una mezcla de uno
5 o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

El antagonista del alfa-adrenorreceptor y/o el
10 antagonista muscarínico también se pueden usar en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas se conocen por formar complejos de inclusión y no inclusión con moléculas farmacológicas. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de
15 disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina son útiles generalmente para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se
20 puede usar como aditivo auxiliar, por ejemplo, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las ciclodextrinas más usadas corrientemente son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas y ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

25 Otros componentes farmacéuticos se pueden incluir

también opcionalmente como parte de las combinaciones útiles en esta invención, con la condición de que no interfieran o afecten de forma adversa a los efectos de la combinación de antagonista del alfa-adrenorreceptor/antagonista muscarínico.

5 Por supuesto, la dosis exacta de cada componente administrado variará dependiendo de los componentes específicos prescritos, del sujeto que se esté tratando, de la gravedad de los STUI, de la forma de administración y del criterio del médico encargado. Así, debido a la variabilidad
10 entre pacientes, las dosis indicadas a continuación son una pauta y el médico puede ajustar las dosis de los compuestos para conseguir el tratamiento que él considere apropiado para el paciente, varón o hembra. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico deberá valorar una serie de
15 factores tales como la edad del paciente y la presencia de otras enfermedades o trastornos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular). En general, el antagonista muscarínico se administrará en un intervalo de 0,5 a 200 mg por día, preferiblemente de 10 a 125 mg por día, más preferiblemente,
20 de 25 mg a 100 mg por día. El antagonista del alfa-adrenorreceptor se administrará por lo general en una cantidad de 0,01 mg a 50 mg por día, preferiblemente, de 0,5 a 10 mg por día.

La doxazosina, cuando esté en la combinación, se
25 administrará en el intervalo de 0,25 mg a 16 mg por día,

preferiblemente, de 2 mg a 4 mg por día. La tolterodina se administrará dos veces al día en el intervalo de 0,2 mg a 2 mg por día, preferiblemente, de 0,5 mg a 1 mg por día y la darifenacina se administrará en el intervalo de 0,5 a 5 mg, 5 dos veces al día, preferiblemente, 1 mg o 2 mg. Todos los pesos indicados antes se refieren al peso de los compuestos como base libre.

Los procedimientos para preparar las diferentes composiciones farmacéuticas, con una cierta cantidad de 10 ingrediente activo son conocidos, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los expertos en la materia. En Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición (1975) pueden encontrarse ejemplos de la preparación de composiciones farmacéuticas.

15 La invención se ilustra con más detalle con los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1 - Comprimido de doxazosina de liberación inmediata

	Ingrediente	% en peso/peso
	Mesilato de doxazosina	4,05
	Celulosa microcristalina	125,28
5	Lactosa	66,67
	Almidón glicolato sódico	2,00
	Estearato de magnesio	2,00
	Peso total	200,00

- 10 El mesilato de doxazosina, la celulosa microcristalina, la lactosa y el almidón glicolato sódico se mezclan entre sí, se hacen pasar por un tamiz y luego se vuelven a mezclar. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio y se comprime usando una prensa de comprimidos. Al comprimido resultante
- 15 se le aplica entonces un recubrimiento pelicular.

Ejemplo 2 - Comprimido de darifenacina de liberación inmediata

	Ingrediente	% en peso/peso
20	Bromhidrato de darifenacina	2,976
	Celulosa microcristalina	131,024
	Fosfato cálcico dibásico	60,000
	Croscarmelosa sódica	4,000
	Estearato de magnesio	2,000
25	Peso total	200,00

El bromhidrato de darifenacina, la celulosa microcristalina, la lactosa y el almidón glicolato sódico se mezclan entre sí, se hacen pasar por un tamiz y luego se vuelven a mezclar. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio y se comprime usando una prensa de comprimidos. Al comprimido resultante se le aplica entonces un recubrimiento pelicular.

Ejemplo 3 - Comprimido de combinación de darifenacina/doxazosina de liberación inmediata

	Ingrediente	% en peso/peso
	Mesilato de doxazosina	4,05
	Bromhidrato de darifenacina	2,976
	Celulosa microcristalina	125,28
15	Lactosa	63,694
	Almidón glicolato sódico	2,00
	Estearato de magnesio	2,00
	Peso total	200,00

El mesilato de doxazosina, el bromhidrato de darifenacina, la celulosa microcristalina, la lactosa y el almidón glicolato sódico se mezclan entre sí, se hacen pasar por un tamiz y luego se vuelven a mezclar. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio y se comprime usando una prensa de comprimidos. Al comprimido resultante se le aplica

entonces un recubrimiento pelicular.

Ejemplo 4 - Comprimido de combinación de doxazosina de liberación inmediata/darifenacina de liberación controlada

5	Ingrediente	% en peso/peso
	Mesilato de doxazosina	4,05
	Celulosa microcristalina	125,28
	Lactosa	66,67
	Almidón glicolato sódico	2,00
10	Estearato de magnesio	4,00
	Bromhidrato de darifenacina	17,857
	Metilhidroxipropil celulosa	114,400
	Fosfato de calcio dibásico	65,743
	Peso total	400,000

15

El mesilato de doxazosina, la celulosa microcristalina, la lactosa y el almidón glicolato sódico se mezclan entre sí, se hacen pasar por un tamiz y luego se vuelven a mezclar. La mezcla se lubrica entonces con estearato de magnesio.

20 El bromhidrato de darifenacina, la metilhidroxipropil celulosa y el fosfato de calcio dibásico se mezclan entre sí, se hacen pasar por un tamiz y luego se vuelven a mezclar. La mezcla se lubrica entonces con estearato de magnesio.

Las mezclas individuales se comprimen entonces en una
25 prensa de comprimidos de doble capa. Al comprimido resultante

se le aplica entonces un recubrimiento pelicular.

Ejemplo 5 - Comprimido de darifenacina de liberación controlada

5

Ingrediente	% en peso/peso
Bromhidrato de darifenacina	17,857
Metilhidroxipropil celulosa	114,400
Fosfato de calcio dibásico	65,743
10 Estearato de magnesio	2,000
Peso total	200,000

El bromhidrato de darifenacina, la metilhidroxipropil
celulosa y el fosfato de calcio dibásico se mezclan entre sí,
15 se hacen pasar por un tamiz y luego se vuelven a mezclar. La
mezcla se lubrica entonces con estearato de magnesio y se
comprime usando una prensa de comprimidos. Al comprimido
resultante se le aplica entonces un recubrimiento pelicular.

Los componentes individuales de una combinación de un
20 antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista
muscarínico se pueden ensayar *in vivo* en un modelo de perro
Beagle anestesiado (véase Kenny et al., Urol. 44, 52-57
(1994) en el que se miden la presión uretral y/o la función
de la vejiga. Sin embargo, la ventaja inesperada de la
25 combinación solo se puede determinar, y así se hace evidente,

-27-

al evaluar los síntomas, una valoración que solo puede llevarse a cabo en seres humanos.

La combinación de un antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico se puede ensayar
5 clínicamente, de forma típica por vía oral en seres humanos. Se administra cada componente individualmente en diferentes tiempos a una población de pacientes varones, siendo administrado cada componente junto con el cuestionario de Valoración Internacional de los Síntomas de la Próstata (IPSS
10 del inglés International Prostate Symptom Score) (véase Barry et al., J. Urol. 1992, 143, 1549-1563) que evalúa la satisfacción del paciente. Administrar cada componente individualmente significa que se administra un componente, seguido en un tiempo posterior por el segundo componente
15 después de haber dejado pasar un tiempo apropiado para la excreción del primer componente. Después del período de excreción de cada componente administrado individualmente, se administran combinados los componentes de forma tal que ambos componentes cooperan a nivel farmacocinético,
20 preferiblemente de modo que se obtienen niveles de fármaco en plasma totalmente eficaces de ambos agentes. La administración combinada se evalúa conforme al cuestionario IPSS citado antes, proporcionando de este modo una base para la comparación de los efectos de la administración combinada
25 con los de la administración individual. La eficacia de la

-28-

presente invención se demuestra por los resultados del citado cuestionario IPSS.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un antagonista alfa-adrenorreceptor, específicamente 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamida-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y un antagonista muscarínico específicamente Darifenacina, en donde los ingredientes activos están presentes en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una composición farmacéutica.
3. Una composición farmacéutica que comprende 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamida-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y Darifenacina en un vehículo farmacéutico.

191

PC Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION	X PCT
		MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
(2) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación Internacional: A61			
(71) Solicitante (es)		NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.	
(72) Inventor (es)		WYLLIE, Michael, Grant.	
(74) Agente:		JIMENA ESCOBAR URIBE	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/181,310	09/02/00	US
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(88) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha:	
Fecha de presentación de la solicitud:		No. Publicación :	
No. de solicitud PCT/			
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α-ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE 4-amino- 6,7 - dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4, - tetrahidroisoquinol-2-il)-5- (2-piridil) quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA			
(5) Resumen:			
Esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática benigna en varones, conteniendo dichas combinaciones un antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico. Las combinaciones de la invención son particularmente adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior moderados o severos.			

At
192

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A61			
(71) Solicitante (es) NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.			
(72) Inventor (es) WYLLIE, Michael, Grant.			
(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/181,310	(32) Fecha 09/02/00	(33) País US
(85) Fecha inicio fase nacional :		(87) Publicación internacional	
(88) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud : Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación: WO	
No. de solicitud PCT/			
(5) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α-ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE 4-amino- 6,7 - dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4, - tetrahidroisoquinol-2-il)-5- (2-piridil) quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA.			

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-9487	Fecha de presentación	08/02/2001
Nº Prioridad	US80/181.310	Fecha de Prioridad	09/02/2000

Palabras clave	Antagonistas muscarínicos	Antagonistas α -adrenérgicos	Combinaciones farmacológicas
----------------	---------------------------	-------------------------------------	------------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA
A61K31/47

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES	
Patente Original	EP1123705

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Reiv. Afectadas

Observaciones	Unidad de Invención
---------------	---------------------

Fecha del examen	28/07/2006