

PETITORIO



01 8467

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01009467 00000000

Folios: 104

Fecha (GGG): 2001-02-02 17:20:05

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA:

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE :

① ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad

② SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.Dirección: Estern Point Road, Groton, Connecticut 06340Teléfono: 570-0010 Fax: 283-6908

E-Mail: _____

Domicilio: Estado de Connecticut, Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número. _____

③ REPRESENTANTE
CAPODERADO
(74)Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4Teléfono: 570-0010 Fax: 283-6908E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número 79.782.747 TP 74.295④ INVENTOR (ES)
(72)Nombre: MICHAEL GRANT WYLLIE

Dirección: _____

Teléfono: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Domicilio: _____

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤ Título (54)

COMBINACIONES FARMACEUTICAS

⑥ Clasificación Internacional (51)

A61K 31/47 / 31/44 / 31/18

⑦ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 9, 2000

(31) Número de Solicitud

60/181,310

⑧ Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐⑨ Comprobante de pago No. 5,583; 2,723; 2,724Fecha: Febrero 2, 2001; Enero 22, 2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

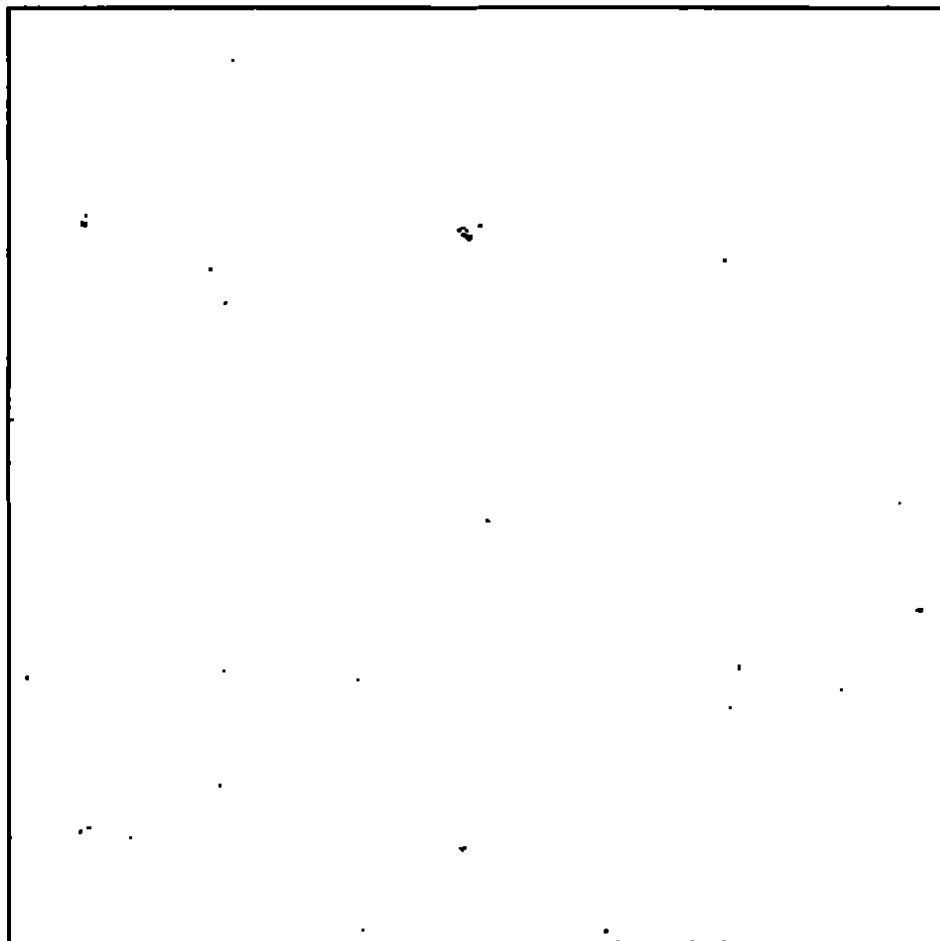
Anexos

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o as causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 01009467 00000000

Folios: 104

NIT : 000176009- Fecha (AMD): 2001-02-08 17:20:05

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 01 - 5,503
FECHA : FEBRERO 2 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3336193	02/02/2001	24,091,120.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01 09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

CON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : BOZ

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pls 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 2,723
FECHA : ENERO 22 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2747900	22/01/2001	15,160,000.00

***** C O N C E P T O *****

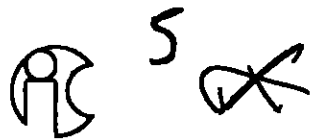
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	50,000.00
TOTAL :		\$ 50,000.00

SOM: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 2,724
FECHA : ENERO 22 DE 2001

C O P I A

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	CANJE	CUENTA	C.S. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	CANJE TOTAL	050-00110-6	2747900	22/01/2001	15,150,000.00

CONCEPTO

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005 01-08 PRORROGA DE TERMINOS	50,000.00
31	PRORROGA DE TERMINOS	50,000.00
TOTAL :		\$ 50,000.00

CON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

6

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc. con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

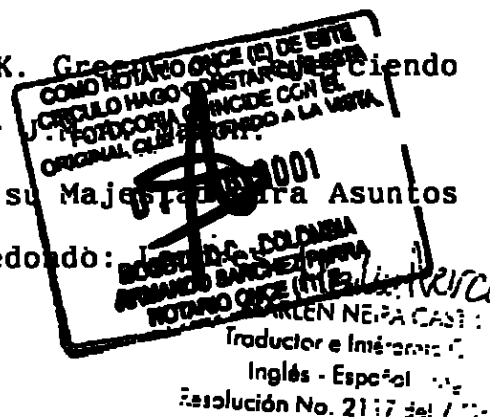
Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001. Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedom- sello notarial en alto relieve.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J. Trevor Lumb. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo:



72

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a **CARLOS R. OLARTE**.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

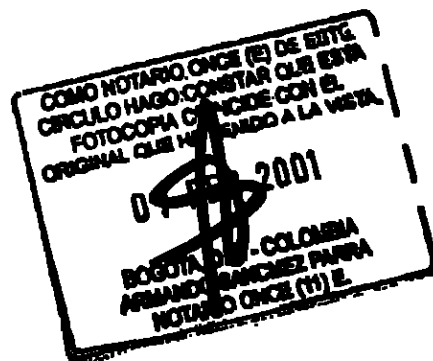
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de Octubre de 1994



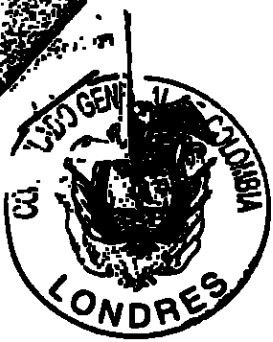
RECEIVED
FEB 10 2001

2170
Armando Sanchez
NOTARIO
BOGOTA D.C.

RECEIVED
FEB 10 2001

2111 FEB 10 2001
Armando Sanchez
NOTARIO
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO ONCE (8) DE ESTE
CÁRULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME TRINCO A LA VISTA.
07 FEB 2001
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 8893 TELEFAX: 020 7637 8804
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFIZER PRODUCTS INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

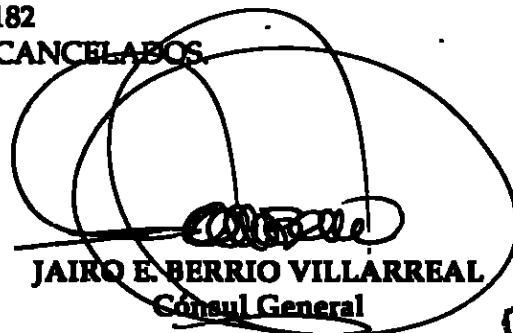
Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD.

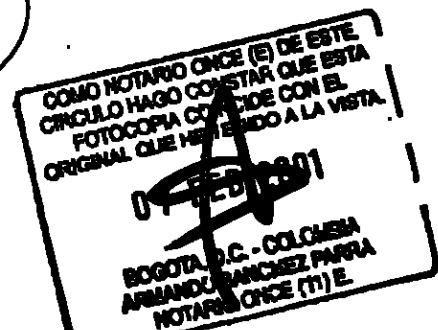
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS


JAIRÓ E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Luis Samy
407608
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUENTES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

200 FEB - 2 P 3 11

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTOFF DE BOGOTA D C

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1408

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

of legal age and domiciled in U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

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

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

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

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 19, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

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

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



El Notario Público

10 3

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

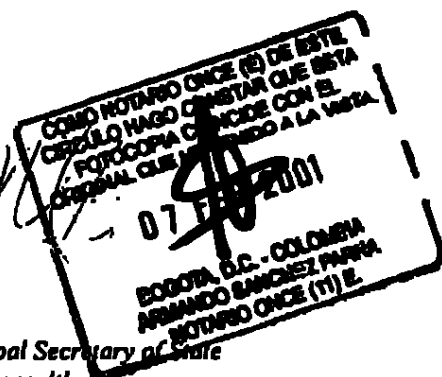
This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

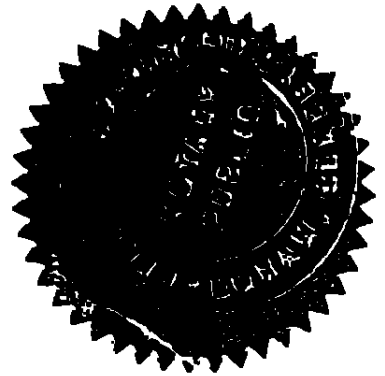
ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

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

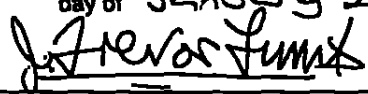
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

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

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001

10X


J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

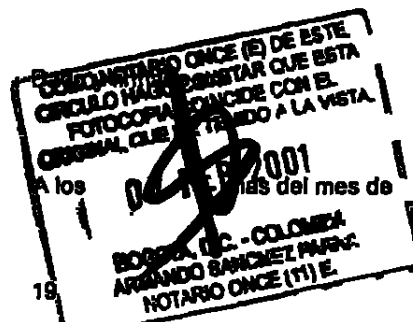
declara por el presente otorgar a

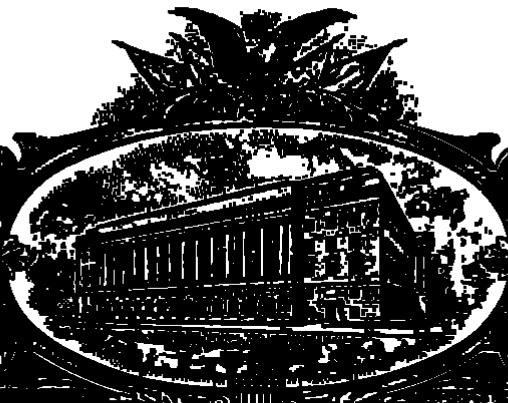
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.





THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

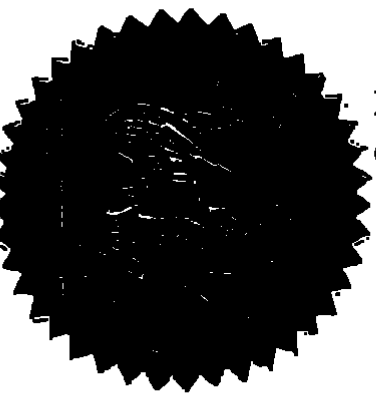
United States Patent and Trademark Office

November 15, 2000

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

APPLICATION NUMBER: 60/181,310

FILING DATE: February 09, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**H. L. JACKSON
Certifying Officer**

2-10-00
PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

02/09/00
 1050 U.S. PTO

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

Docket Number	PC810325	Type a plus sign (+) inside this box
---------------	----------	--------------------------------------

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Wyllie	Michael	G.	Sandwich, Kent, ENGLAND

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Gregg C. Benson
 Pfizer Inc
 Patent Department
 Box 519, Eastern Point Road
 Groton, CT 06340

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification Number of Pages 14 ☒ Claim(s) Number of Pages 3
☐ Drawing(s) Number of Sheets ☐ Other (specify) Abstract page

METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: <u>16-1445</u> . Two copies of this page are enclosed.		

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

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Steven W. Collier

DATE:

February 9, 2000

TYPED or PRINTED NAME

Steven W. Collier

REGISTRATION NO

42,429

(If appropriate)

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

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. **EJ248205366US**

50181310-020900

14 7

PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

10 This invention relates to pharmaceutical combinations suitable for treating the lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) in men, which combinations contain an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist. The combinations of the invention are particularly suitable for treating moderate or severe LUTS.

15 BPH is a progressive, nearly universal condition in ageing men characterised by a nodular enlargement of prostatic tissue resulting, through obstruction of the urethra, in variable degrees of bladder outlet obstruction. The disorder is not a major cause of death, but it is a leading cause of morbidity in elderly men and is associated with a variety of lower urinary tract symptoms. LUTS in males include, *inter alia*, increased frequency of urination, nocturia, a poor urine stream and hesitancy or delay in starting the urine flow. Chronic consequences of BPH can include hypertrophy of bladder smooth muscle, a decompensated bladder and an increased incidence of urinary tract infection. The specific biochemical, histological and pharmacological properties of the prostate adenoma leading to the bladder outlet obstruction are not yet known. However, the development of BPH is considered to be an inescapable phenomenon for 25 the ageing male population. BPH is commonly seen in men over the age of 50 and is observed in approximately 70% of males over the age of 70. Currently, in the United States, the method of choice for treating BPH is the administration of alpha₁-adrenoceptor antagonists and, to a lesser extent, surgery, usually involving transurethral resection of the prostate (TURP). The limitations of surgery for treating BPH include the 30 morbidity associated with an operative procedure in elderly men, persistence or recurrence of obstructive and irritative symptoms, as well as the significant cost of surgery. In general, alpha₁-adrenoceptor antagonists are used only in the treatment of patients with mild or moderate LUTS.

35 LUTS are recognised as arising from changes in urethral resistance induced by the enlarging prostate; the outflow of urine is restricted and secondary changes are induced

EXPRESS MAIL NO. ET248205366 US

15 *[Signature]*

5

in the bladder. A characteristic pattern of unstable bladder contractions, also known as irritable bladder, is often observed in men with morphological BPH.

10

Although LUTS can arise from many causes, abnormally high activity in the sympathetic nervous system is considered a prime determinant. Noradrenaline, a neurotransmitter released from sympathetic nerve terminals, contracts the prostatic smooth muscle that surrounds the urethra, increases urethral resistance and thereby reduces uroflow.

50181310-080900

25

Alpha-adrenergic receptors (herein also referred to as "alpha-adrenoceptors" or as "alpha-receptors") are specific protein recognition sites located in the peripheral and central nervous systems and other tissues throughout the body. Neurotransmitters, such as noradrenaline, control many physiological processes via an action on these receptors and thereby transmit information between cells or influence cells or influence biochemical processes within the cell. Many agents capable of modifying noradrenaline activity on alpha-adrenoceptors have been developed over the last 40 years. Drugs active at alpha-adrenoceptors can be broken down into two major classes, agonists and antagonists. Agonists, of which phenylephrine and methoxamine are examples, activate the receptor system in the same way as the endogenous neurotransmitters, adrenaline and noradrenaline. Antagonists, of which phenoxybenzamine and prazosin are examples, do not activate the receptor, but block the actions of the endogenous neurotransmitters.

30

Different alpha-adrenoceptor types have been discovered over the years including alpha₁-adrenoceptors and alpha₂-adrenoceptors. These receptor types are now considered to be subdivided further into subtypes including alpha_{1A}, alpha_{1B}, alpha_{1D}, alpha_{1H}, alpha_{1L} and alpha_{1N}.

35

Alpha₁-adrenoceptors are known to mediate the contraction of vascular (arterial and venous) and prostatic smooth muscle. Alpha₁-adrenoceptor antagonists have been widely used as first line therapy for the treatment of hypertension and, more recently, for the symptomatic relief of BPH (see Kenny *et al*, Expert Opin in Invest Drugs, 1995, 4, 915-923).

16 7

5

Alpha-adrenoceptor antagonists are known to relieve the obstruction by causing relaxation of the prostate smooth muscle, a decrease in urethral resistance and increased uroflow. As a result of these changes, male patients with the clinical symptoms of mild-moderate BPH experience a moderate improvement in symptoms.

10

The magnitude of the effect is considerably less than that achieved after surgery.

LUTS, although traditionally associated with BPH, can be found in both men and women. It is noted that women, although they of course do not develop morphological BPH, also suffer due to unstable bladder contractions. The clinical symptoms, particularly frequency and urgency, are similar in women and men.

5

Bladder excitability is under control of the parasympathetic nervous system that releases the neurotransmitter acetylcholine. Acetylcholine acts on protein recognition sites in the bladder called antimuscarinic receptors, producing an increase in electrical excitability of the bladder and contraction of bladder muscle. Unstable bladder is known to arise due to abnormal excitability or contractility.

20

Drugs active at muscarinic receptors can be broken into two major classes, agonists and antagonists. Agonists activate the receptor system in the same way as the endogenous neurotransmitter acetylcholine. Muscarinic antagonists (herein referred to "antimuscarinics", of which atropine and hyoscine are examples) do not activate the receptor, but block the actions of the endogenous transmitter.

25

Different muscarinic receptor types have been discovered over the years including M₁, M₂ and M₃.

30

Antimuscarinic agents are known to relieve many of the symptoms arising from unstable or irritable bladder in women experiencing urinary urge incontinence. However, in normal circumstances, the LUTS arising from BPH-induced unstable bladder contractions in men, should not be treated with antimuscarinics. Indeed the use of antimuscarinics in the treatment of LUTS in men with BPH is contraindicated as urinary

35

17 2

retention, requiring catheterisation or surgery, may result (see M. Caine *et al*, Br. J. Urol. 1975, 47(2), 193-202)

This invention teaches the combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist for use as a medicament. In particular, it teaches the use of an alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist in the manufacture of a medicament for treating the lower urinary tract symptoms associated with benign hyperplasia in mammals.

Reference to an alpha-adrenoceptor antagonist and/or to a muscarinic antagonist, both in this disclosure and the appendant claims, shall at all times be understood to include all active forms of such agents, including the free form thereof (e.g. the free and/or base form) and also all pharmaceutically acceptable salts, polymorphs, hydrates, silicates, stereo-isomers, (e.g. diastereoisomers and enantiomers) and so forth. Active metabolites of either the alpha-adrenoceptor antagonist or the muscarinic antagonist, in any form, are also included.

The alpha-adrenoceptor antagonist can be selective for alpha₁-adrenoceptors or it can be non-selective, exhibiting antagonist activity at both the alpha₁ and alpha₂ receptors.

Antagonists selective for the alpha₁-adrenoceptor are preferred. In the context of the known alpha₁-adrenoceptor subtypes, antagonists at 1A, 1B, 1D, 1H, 1N and 1L are equally preferred.

Suitable alpha₁-adrenoceptor antagonists include alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, doxazosin, terazosin, abanoquil, and prazosin. Preferred alpha₁-adrenoceptor antagonists include doxazosin, terazosin, indoramin, abanoquil, and prazosin, and the pharmaceutically acceptable salts thereof (especially doxazosin mesylate, terazosin hydrochloride, abanoquil mesylate and prazosin hydrochloride)

5

Further alpha-adrenoceptor antagonists which are reported to be selective for the alpha₁ receptor include: Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053 and SL 89.0591 (Kenny *et al*/ Expert Opin in Invest Drugs 1995 4; 915-923).

10 Suitable non-selective alpha-adrenoceptor antagonists include phentolamine, trazodone, dapiprazole and phenoxybenzamine.

The alpha-adrenoceptor antagonists useful in this invention may be widely chosen from among those already known to the art or subsequently discovered and/or hereafter discovered and/or hereafter developed. In addition to those specifically identified above, alpha-antagonists and salts thereof have been widely disclosed in the patent literature, including US patents 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; 4,252,721 and 2,599,000, each of which is incorporated herein by reference.

The alpha-adrenoceptor antagonism of a compound, and therefore its suitability for use in the present invention, can be determined using a number of conventional assays *in vitro*. Suitable assays include those disclosed in U.S. patent 5,599,810 which uses rabbit aorta to determine alpha₁-adrenoceptor antagonist activity and U.S. 5,340,814 which employ rat brain cortex to determine antagonist activity. Both of these patents are incorporated herein by reference.

The muscarinic antagonist can be selective for M_3 receptors or it can be non-selective, exhibiting antagonism at M_1 , M_2 and M_3 . Antagonists selective for the M_3 receptor are preferred.

Suitable M₃ receptor selective muscarinic antagonists are darifenacin, tolterodine and pharmaceutically acceptable salts thereof.

19 #

PCS10325

6

5

Suitable non-selective muscarinic antagonists include atropine, fluvoxate, hyoscine, oxybutynin, propantheline, proflverine, trospium and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 10 Of the foregoing, darifenacin, tolterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof are especially preferred, particularly darifenacin citrate.

The muscarinic antagonists useful in this invention may be widely chosen from among those already known to the art or subsequently discovered and/or hereafter discovered and/or hereafter developed. In addition to those specifically identified above, pyrrolidine antimuscarinic antagonists have been disclosed in the patent literature, including EPA-0388054 that is incorporated herein by reference.

The muscarinic antagonist activity of a compound, and therefore its suitability for use in the present invention, can be determined using a number of conventional assays *in vitro* (see Wallis and Napier, Life Sci 64: 395-401: 1997).

A suitable combination is a muscarinic antagonist and a non-selective alpha-adrenoceptor antagonist.

25

Preferred combinations are a muscarinic antagonist with a selective alpha₁-adrenoceptor antagonist and a non-selective alpha-antagonist with a muscarinic antagonist that is selective for the M₂ receptor.

- 30 The most preferred combination is a selective alpha₁-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist that is selective for the M₂ receptor subtype.

Preferred specific combinations are doxazosin or abanoquil with darifenacin or oxybutynin including pharmaceutically acceptable salts of any thereof.

35

006040-009005

20 7

PCS10325

7

5

Particularly preferred specific combinations are doxazosin mesylate or abanoquil mesylate with darifenacin citrate.

10

The exact dose of each component administered will, of course, differ depending on the specific components prescribed, on the subject being treated, on the severity of the LUTS, on the manner of administration and on the judgement of the prescribing physician. Thus, because of patient-to-patient variability, the dosages given below are a guideline and the physician may adjust doses of the compounds to achieve the treatment that the physician considers appropriate for the patient, male or female. In considering the degree of treatment desired, the physician must balance a variety of factors such as the age of the patient and the presence of other diseases or conditions (e.g. cardiovascular disease). In general, the muscarinic antagonist will be administered in a range of from 0.5 to 200mg per day, preferably 10 to 125mg per day, more preferably 25mg to 100mg per day. The alpha-adrenoceptor antagonist will generally be administered in an amount of from 0.01 mg to 50mg per day, preferably from 0.5 to 10 mg per day.

25

Doxazosin, when in combination, will be administered in the range 0.25mg to 16mg per day, preferably 0.5mg to 2mg per day. Tolterodine will be administered twice a day in the range 0.2mg to 2 mg per day, preferably from 0.5mg to 1mg per day and darifenacin will be administered in the range 0.5mg to 5mg twice a day, preferably 1mg or 2mg. All weights quoted above refer to the weight of the compounds as the free base.

30

Combinations of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist are "synergistic", meaning that the therapeutic effect of co-administrating both therapeutic agents produces an effect that is greater than that of the alpha-adrenoceptor antagonist administered alone. Such synergy is advantageous in that it allows for a smaller amount of the alpha-adrenoceptor antagonist to be administered to provide a therapeutic effect. A further advantage is that therapy can be effected for patients who, for example, do not respond adequately to the use of the alpha-adrenoceptor antagonist at what would be considered a maximal strength dose.

35

006020-0181310-020900

2/2

5

According to one aspect of the present invention, there is provided a product comprising a first pharmaceutically acceptable composition containing an alpha-adrenoceptor antagonist and a second pharmaceutically acceptable composition containing a muscarinic antagonist for use as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating the lower urinary tract symptoms associated with benign hyperplasia in mammals.

10

The present invention provides for the administering of each of the antagonists separately but as part of the same therapeutic treatment program or regimen, and it is contemplated that separate administration of each compound, at different times and by different routes, will sometimes be recommended. Thus the two components need not necessarily be administered at essentially the same time. In the preferred embodiment the alpha-adrenoceptor antagonist will be given several days prior to initiation of the muscarinic antagonist either daily or "on demand". In another preferred embodiment, administration is timed so that the peak pharmacokinetic effect of the alpha-adrenoceptor antagonist precedes the peak pharmacokinetic effect of the muscarinic antagonist. If co-administered separately, it is also preferred that both components be administered in an oral dosage form.

50181310-0009
Q 6000-0181310-0009

25

The product may comprise a kit. The kit may comprise a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, wherein each compartment contains a plurality of dosage forms (e.g., tablets) comprising either the alpha-adrenoceptor antagonist or the muscarinic antagonist.

30

Alternatively, rather than separating the active ingredient-containing dosage forms, the kit may contain separate compartments each of which contains a whole dosage which comprises separate compositions. An example of this type of kit is a blister pack wherein each individual blister contains two tablets, one tablet comprising the alpha-adrenoceptor antagonist, the other comprising the muscarinic antagonist.

35

227

5

Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. Such instructions would cover situations such as:

- i) the dosage form in which the components are administered (e.g. oral and parenteral),
- ii) when the component parts of the product are administered at different dosage intervals, or
- iii) when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

10

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms such as tablets, capsules, and the like. Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. Tablet(s) or capsule(s) can then be removed via said opening.

25

30

35

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen during which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the car, e.g. as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc... Second Week, Monday, Tuesday,... ", etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also a daily dose of the first compound can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second

23 \$

5

compound can consist of several tablets or capsules and *vice versa*. The memory aid should reflect this.

10

It is also within the scope of the present invention that both the alpha-adrenoceptor antagonist and the muscarinic antagonist may be present in a single composition. Thus according to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition containing an alpha-adrenoceptor antagonist, a muscarinic antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier.

0061310-009900

The compositions of the present invention, both those that contain only one component and those that contain both, may be suitable for topical, oral, parenteral or rectal administration. The compositions may be capable of providing immediate or sustained release of the therapeutic agent.

25

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch (preferably potato, corn or tapioca starch) and croscarmellose sodium or certain complex silicates, together with granulation binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate, glyceryl behenate, sodium stearyl fumarate, stearic acid and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar, cellulose, starch as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or emulsions are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavouring agents, colouring agents or dyes, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

35

24 ~~2~~

150181310.020900

25

30

35

Ingredient	%w/w
Doxazosin Mesylate	4.05
Microcrystalline Cellulose	125.28
Lactose	66.67
Sodium Starch Glycollate	2.00
Magnesium stearate	2.00

25 

PCS10325 12
Total weight 200.00

The doxazosin mesylate, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycollate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Example 2 - Immediate release darifenacin tablet

Ingredient	%w/w
Darifenacin hydrobromide	2.976
Microcrystalline Cellulose	131.024
Calcium phosphate dibasic	60.000
Croscarmellose sodium	4.000
Magnesium stearate	2.000
Total weight	200.000

The darifenacin hydrobromide, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycollate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Example 3 - Combination immediate release darifenacin/doxazosin tablet

Ingredient	%w/w
Doxazosin Mesylate	4.05
Darifenacin hydrobromide	2.976
Microcrystalline Cellulose	125.28
Lactose	63.694
Sodium Starch Glycollate	2.00
Magnesium stearate	2.00
Total weight	200.00

The doxazosin mesylate, darifenacin hydrobromide, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycollate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

26
27

PCS10325

13

5

Example 4 - Combination immediate release doxazosin /controlled release darifenacin tablet:

10	Ingredient	%w/w
	Doxazosin Mesylate	4.05
	Microcrystalline Cellulose	125.28
	Lactose	66.67
15	Sodium Starch Glycollate	2.00
	Magnesium stearate	4.00
	Darifenacin hydrobromide	17.857
	Methylhydroxypropyl cellulose	114.400
	Calcium phosphate dibasic	65.743
	Total weight	400.000

The doxazosin mesylate, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycollate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was then lubricated with magnesium stearate.

The darifenacin hydrobromide, methylhydroxypropyl cellulose and calcium phosphate dibasic were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was then lubricated with magnesium stearate.

The individual blends were then compressed on a bi-layer tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

35 **Example 5 - Controlled release darifenacin tablet:**

	Ingredient	%w/w
	Darifenacin hydrobromide	17.857
	Methylhydroxypropyl cellulose	114.400
40	Calcium phosphate dibasic	65.743
	Magnesium stearate	2.000
	Total weight	200.000

45 The darifenacin hydrobromide, methylhydroxypropyl cellulose and calcium phosphate dibasic were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

50

000000-020000-000000

27
27

PCS10325

14

5 The individual components of a combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist can be tested *in vivo* in an anaesthetised beagle dog model (see Kenny *et al.*, Urol. 44, 52-57 (1994) in which urethral pressure and/or bladder function are measured. However, the unexpected advantage of the combination can only be

10

determined, and thus becomes apparent, on evaluation of symptoms, an assessment that can only be carried out in man.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100

The combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist can be tested clinically, typically orally, in humans. Each component is administered singly at different times to a population of male patients, each component being administered in conjunction with the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire (see Barry *et al.*, J. Urol. 1992, 148, 1549-1563) which evaluated patient satisfaction. By administering each component singly, it is meant that one component is administered, followed at a later time by the second component after having allowed an appropriate time for washout of the first component. After the washout period for each component administered singly, the components are co-administered in a manner such that both components co-operate pharmacokinetically, preferably such that fully effective drug plasma levels of both agents will be obtained. Co-administration is evaluated according to IPSS questionnaires mentioned above, thereby providing a basis for comparison of the effects of co-administration with that for each single administration.

28 

Claims

- 10 1. A product comprising a first pharmaceutically acceptable composition containing an alpha-adrenoceptor antagonist and a second pharmaceutically acceptable composition containing a muscarinic antagonist for use as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating the lower urinary tract symptoms associated with benign hyperplasia in mammals.
2. A product as claimed in Claim 1 where the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is non-selective.
3. A product as claimed in Claim 1 where the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is selective for α_1 receptors.
4. A product as claimed in Claim 3 where the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is selected from doxazosin, terazosin, abanoquil, prazosin and indoramin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
5. A product as claimed in Claim 1 where the muscarinic antagonist in the second composition is non-selective.
6. A product as claimed in Claim 1 where the muscarinic antagonist in the second composition is selective for M_3 receptors.
- 25 7. A product as claimed in Claim 1 where the muscarinic antagonist in the second composition is selected from darifenacin, tolterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
8. A product as claimed in Claim 1 wherein the first composition contains doxazosin or abanoquil or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof and the second composition contains darifenacin or oxybutynin or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof.
- 30 9. A product as claimed in Claim 8 wherein the first composition contains doxazosin mesylate or abanoquil mesylate and the second composition contains darifenacin citrate.
10. A pharmaceutical composition comprising an alpha-adrenoceptor antagonist, a muscarinic antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 35

006028-01E18130

29
f

5

11. A composition as claimed in Claim 10 wherein the alpha-adrenoceptor antagonist is as defined in any of Claims 2, 3, or 4.

12. A composition as claimed in Claim 10 wherein the muscarinic antagonist is as defined in any of Claims 5, 6 or 7.

10

13. A composition as claimed in Claim 10 containing doxazosin or abanoquil or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof and darifenacin or oxybutynin or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof.

14. A composition as claimed in Claim 13 containing doxazosin mesylate or abanoquil mesylate and darifenacin citrate.

0060200-01813105

15. The combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist for use as a medicament.

16. A combination as claimed in Claim 15 wherein the alpha-adrenoceptor antagonist is as defined in any of Claims 2, 3, or 4.

17. A combination as claimed in Claim 15 wherein the muscarinic antagonist is as defined in any of Claims 5, 6 or 7.

18. A combination as claimed in Claim 15 which contains doxazosin or abanoquil or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof and darifenacin or oxybutynin or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof.

25

19. A combination as claimed in Claim 18 which contains doxazosin mesylate or abanoquil mesylate and darifenacin citrate.

20. The use of an alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist in the manufacture of a medicament for treating the lower urinary tract symptoms associated with benign hyperplasia in mammals.

30

21. A use as claimed in Claim 20 where the alpha-adrenoceptor antagonist is as defined in any of Claims 2, 3, or 4.

22. A use as claimed in Claim 20 where the muscarinic antagonist is as defined in any of Claims 5, 6 or 7.

35

23. A use as claimed in Claim 20 where the alpha-adrenoceptor antagonist is doxazosin or abanoquil or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof and the muscarinic antagonist is darifenacin or oxybutynin or a pharmaceutically acceptable salt of either thereof.

30
27

PCS10325

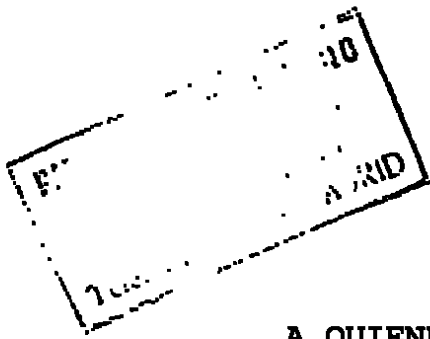
17

5

24. A use as claimed in Claim 23 where the alpha-adrenoceptor antagonist is doxazosin mesylate or abanoquill mesylate and the muscarinic antagonist is darifenacin citrate.

10

006020-0181 TQ8
5



31 R

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

15 de noviembre de 2000

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

NUMERO DE SOLICITUD: 60/181,310

FECHA DE PRESENTACION: 9 de febrero de 2000

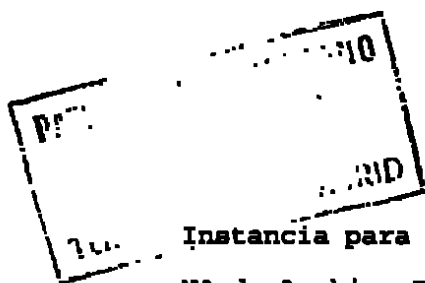
Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

H.L. JACKSON

Oficial de certificaciones

32 *[Handwritten mark]*



IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

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

N° de Archivo PCS10325 Escriba una cruz (+) en esta casilla **±**

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Wyllie	Michael	G.	Sandwich, Kent, Inglaterra

TITULO DE LA INVENCIÓN (máximo 280 caracteres)

COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Patent Department
Box 519, Eastern Point Road
Groton

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción,		14
☒ Reivindicaciones,		3
☐ Dibujos	Núm. hojas	
☒ Otros (especificar)	Resumen,	página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

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

☒ No

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

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Steven W. Collier

FECHA 9 febrero 2000
N° DE REGISTRO 42,429
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EJ248205366US

33 ~~7~~

PCS10325

-1-

EE.UU. 60/181,310 solicitada el 9 de febrero de 2000

COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

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

34 #

-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,

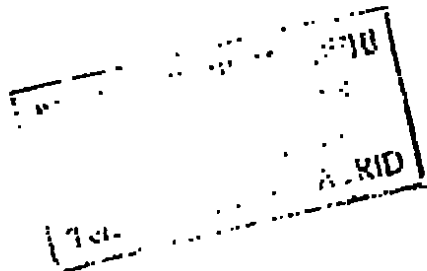
10 que implica normalmente la resección transuretral de la próstata (RTUP). Las limitaciones de la cirugía para tratar la HPB incluyen la morbilidad asociada con el procedimiento quirúrgico en hombres de edad avanzada, la persistencia o recurrencia de los síntomas obstructivos e irritativos, así

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



35
47

-3-

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

36
24

CD

-4-

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

En los últimos años se han descubierto diferentes tipos de alfa-adrenorreceptores que incluyen, alfa,
5 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
10 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-
15 923).

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
20 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,
25 pueden encontrarse en hombres y en mujeres. Se aprecia que

37
47

-5-

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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 de los síntomas derivados de una vejiga inestable o irritable

en mujeres que experimentan incontinencia urinaria. Sin embargo, en circunstancias normales, los STUI derivados de contracciones de la vejiga inestable inducidos por HPB en hombres no deberían tratarse con antimuscarínicos. De hecho, 5 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 M. Caine et al., Br. J. Urol. 1975, 47(2), 193-202).

Esta invención describe la combinación de un antagonista 10 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 antagonista muscarínico en la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas del tracto urinario inferior 15 asociados con la hiperplasia benigna en mamíferos.

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 20 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 25 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
5 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
10 incluyen alfuzosina, indoramina, maftopidil, tamsulosina, doxazosina, terazosina, abanoquil y prazosina. Los antagonistas preferidos del alfa₁-adrenorreceptor incluyen doxazosina, terazosina, indoramina, abanoquil y prazosina y sus sales farmacéuticamente aceptables (especialmente el
15 mesilato de doxazosina, el 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 alfa₁ incluyen:
Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053 y SL
20 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.

25 Los antagonistas del alfa-adrenorreceptor útiles en esta

40
47

-8-

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-
5 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
10 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
15 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
20 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
25 selectivos para el receptor M₃.

41 ~~8~~

20
ND

Son antagonistas muscarínicos selectivos para el receptor M_3 adecuados darifenacina, tolterodina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

De los anteriores, se prefieren especialmente darifenacina, tolterodina y 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 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 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.: 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
5 antagonista no selectivo del alfa-adrenorreceptor con un antagonista muscarínico que sea selectivo para el receptor M₃.

La combinación más preferida es un antagonista selectivo del alfa₁-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico que
10 sea selectivo para el receptor M₃.

Combinaciones específicas preferidas son doxazosina o abanoquil con darifenacina u oxibutinina, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos.

Combinaciones particularmente preferidas son mesilato
15 de doxazosina o mesilato de abanoquil con citrato de darifenacina.

Por supuesto, la dosis exacta de cada componente administrado variará dependiendo de los componentes específicos prescritos, del sujeto que se esté tratando, de
20 la gravedad de los STUI, de la forma de administración y del criterio del médico encargado. Así, debido a la variabilidad 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
25 el paciente, varón o hembra. Al considerar el grado de

tratamiento deseado, el médico deberá valorar una serie de 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, 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 administrará en el intervalo de 0,25 mg a 16 mg por día, preferiblemente, de 0,5 mg a 2 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, 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.

Las combinaciones de un antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico son "sinérgicas", lo que significa que el efecto terapéutico de la administración combinada de ambos agentes terapéuticos produce un efecto que es mayor que el del antagonista del alfa-adrenorreceptor administrado solo. Dicha sinergia es

ventajosa porque permite que la administración de una cantidad menor de antagonista del alfa-adrenorreceptor proporcione un efecto terapéutico. Una ventaja adicional es que la terapia se puede efectuar para 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 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 síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia benigna en mamíferos.

La presente invención proporciona la administración de cada uno de los antagonistas de forma separada pero como 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 recomiende a veces. Así, los dos componentes no necesariamente deben ser administrados esencialmente al mismo tiempo. En la realización preferida, el antagonista del alfa-adrenorreceptor se administrará varios días antes de

45
A

-13-

iniciarse la del antagonista muscarínico, ya sea a diario, o según las necesidades. En otra realización preferida, la administración se programa de modo que el efecto farmacocinético máximo del antagonista del alfa₁-
5 adrenorreceptor precede al efecto farmacocinético máximo del antagonista muscarínico. Si la administración combinada se realiza por separado, también se prefiere que ambos componentes se administren en una forma de dosificación oral.

El producto puede comprender un estuche. El estuche
10 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 pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos) que comprenden el antagonista del alfa₁-
15 adrenorreceptor o el antagonista muscarínico.

Como alternativa, en lugar de separar las formas de dosificación que contienen el ingrediente activo, el estuche puede contener compartimentos separados que contengan cada uno una dosificación completa que comprende las composiciones
20 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.

25 De forma típica, el estuche comprende instrucciones para

la administración de los componentes separados. Tales instrucciones tendrán en cuenta situaciones como:

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

10 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
15 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 hoja delgada de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y la
20 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 rígido a la hoja delgada de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se han conformado los alveolos.
25 Con preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los

47 ~~8~~

comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la 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 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, 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 puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una 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 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 antagonista muscarínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones de la presente invención, tanto aquellas que contienen un solo componente como aquellas que contienen ambos, pueden ser adecuadas para la administración tópica, oral, parenteral o rectal. Las composiciones pueden proporcionar la liberación inmediata o sostenida del agente
10 terapéutico.

Para administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Los comprimidos que contienen diferentes excipientes, tales como
15 citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, se emplean junto con diferentes disgregantes, tales como almidón y preferiblemente almidón de patata, maíz o tapioca y croscarmelosa sódica o ciertos silicatos complejos, junto con agentes ligantes de granulación tales como
20 polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y talco son con frecuencia muy útiles para la elaboración de comprimidos.
25 También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar

49 

-17-

como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas; los materiales preferidos para este fin incluyen también lactosa o azúcar de la leche, celulosa, almidón así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean
5 suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, 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,
10 propilenglicol, glicerina y diferentes combinaciones similares.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles
15 de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario, y el líquido diluyente se puede hacer primero isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas soluciones
20 acuosas son especialmente adecuadas para inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas e intraperitoneales. En relación a lo anterior, todos los medios acuosos estériles empleados son fácilmente obtenibles por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos
25 en la materia.

50 

Para administración transdérmica (por ejemplo, tópica) se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas estériles diluidas (habitualmente en concentración aproximada de 0,1% a 5%), por lo demás similares a las soluciones
5 parenterales anteriores.

Opcionalmente, también se pueden incluir otros componentes farmacéuticos como parte de las combinaciones útiles en esta invención siempre que no interfieran o afecten de modo adverso sobre los efectos de la combinación de
10 antagonista del alfa-adrenorreceptor/antagonista muscarínico.

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

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

51
P

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

52
15

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 una 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

53
D
P

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,

SS
~~SS~~

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, 148, 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.

56
7

REIVINDICACIONES

1. Un producto que comprende una primera composición 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 síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia benigna en mamíferos.
- 10 2. Un producto según la reivindicación 1, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor en la primera composición no es selectivo.
3. Un producto según la reivindicación 1, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor en la primera
15 composición es selectivo para los receptores α_1 .
4. Un producto según la reivindicación 3, en el que el antagonista del alfa₁-adrenorreceptor en la primera composición se selecciona de doxazosina, tetrazosina, abanoquil, prazosina e indoramina y sus sales
20 farmacéuticamente aceptables.
5. Un producto según la reivindicación 1, en el que el antagonista muscarínico en la segunda composición no es selectivo.
6. Un producto según la reivindicación 1, en el que
25 al antagonista muscarínico en la segunda composición es

selectivo para los receptores M₃.

7. Un producto según la reivindicación 1, en el que el antagonista muscarínico en la segunda composición se selecciona de darifenacina, tolterodina y oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un producto según la reivindicación 1, en el que la primera composición contiene doxazosina o abanoquil, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos y la segunda composición contiene darifenacina u oxibutinina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas.

9. Un producto según la reivindicación 8, en el que la primera composición contiene mesilato de doxazosina o mesilato de abanoquil y la segunda composición contiene citrato de darifenacina.

10. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del alfa-adrenorreceptor, un antagonista muscarínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 4.

12. Una composición según la reivindicación 10, en la que el antagonista muscarínico es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7.

13. Una composición según la reivindicación 10, que contiene doxazosina o abanoquil, o una sal farmacéuticamente

aceptable de cualquiera de ellos y darifinacina u oxibutinina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas.

14. Una composición según la reivindicación 13, que
5 contiene mesilato de doxazosina o mesilato de abanoquil y citrato de darifinacina.

15. La combinación de un antagonista del alfa-adrenorreceptor y un antagonista muscarínico para usar como medicamento.

10 16. Una combinación según la reivindicación 15, en la que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 4.

17. Una combinación según la reivindicación 15, en la que el antagonista muscarínico es como se ha definido en
15 cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7.

18. Una combinación según la reivindicación 15, que contiene doxazosina o abanoquil, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos y darifinacina u oxibutinina, o una sal farmacéuticamente aceptable de
20 cualquiera de ellas.

19. Una combinación según la reivindicación 18, que contiene mesilato de doxazosina o mesilato de abanoquil y citrato de darifinacina.

20. Uso de un antagonista del alfa-adrenorreceptor
25 combinado con un antagonista muscarínico en la fabricación

59
6

de un medicamento para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia benigna en mamíferos.

21. Uso según la reivindicación 20, en el que el
5 antagonista del alfa-adrenorreceptor es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 4.

22. Uso según la reivindicación 20, en el que el antagonista muscarínico es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7.

10 23. Uso según la reivindicación 20, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es doxazosina o abanoquil, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos y el antagonista muscarínico es darifinacina u oxibutinina, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable de cualquiera de ellas.

24. Uso según la reivindicación 23, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es mesilato de doxazosina o mesilato de abanoquil y el antagonista muscarínico es citrato de darifinacina.

60
76

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

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

En Madrid, a 24 ENE 2001

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

[Handwritten signature]

61
6/6COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

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

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

63
X

-3-

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

64
77

-4-

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-
5 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
10 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).

15 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
20 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
25 las mujeres, aunque por supuesto no desarrollan HPB

65
~~24~~

-5-

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 en mujeres que experimentan incontinencia urinaria. También

66
A

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-

67
✓

-7-

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

69
X

-9-

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

70
~~70~~

-10-

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 M₃.

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

71
27

-11-

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

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 alfa₁-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 M₃.

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

73
7

-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

74

-14-

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

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

-16-

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-tetrahidroisoquinol-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

577

selectivo para los receptores M_3 . 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

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

79

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,

80

-20-

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

81
f

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,

82
\$

-22-

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, Easter, 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

84

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
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

7/85

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 prensa de comprimidos de doble capa. Al comprimido resultante

25

86
7/16

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,

1287

-27-

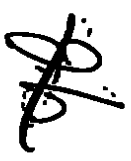
al evaluar los síntomas, una valoración que solo puede llevarse a cabo en seres humanos.

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, 148, 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

88
70

-28-

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

89 

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

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del alfa-adrenorreceptor combinado
5 con un antagonista muscarínico para usar como medicamento.

2. Uso de un antagonista del alfa-adrenorreceptor combinado con un antagonista muscarínico en la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática
10 benigna en mamíferos.

3. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es no selectivo.

4. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es selectivo para el
15 receptor α_1 .

5. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor se selecciona de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, }
20 doxazosina, terazosina, abanoquil, prazosina e indoramina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el antagonista muscarínico es no selectivo.

7. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el
25 antagonista muscarínico es selectivo para los receptores M_3 .

90
97

-30-

8. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el antagonista muscarínico se selecciona de darifenacina, tolterodina y oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 9. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el antagonista muscarínico se selecciona de darifenacina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 10. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la combinación se selecciona de: doxazosina y darifenacina; o 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.

15 11. Un producto que comprende una primera composición 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 síntomas del tracto urinario inferior asociados con la
20 hiperplasia prostática benigna en mamíferos.

12. Un producto según la reivindicación 11, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor en la primera composición no es selectivo.

25 13. Un producto según la reivindicación 11, en el que el antagonista del alfa-adrenorreceptor en la primera

91
B
A

composición es selectivo para los receptores α_1 .

14. Un producto según la reivindicación 11, en el que el antagonista del alfa₁-adrenorreceptor en la primera composición se selecciona de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina, doxazosina, terazosina, abanoquil, prazosina e indoramina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 15. Un producto según la reivindicación 11, en el que el antagonista muscarínico en la segunda composición no es selectivo.

16. Un producto según la reivindicación 11, en el que al antagonista muscarínico en la segunda composición es selectivo para los receptores M₃.

15 17. Un producto según la reivindicación 11, en el que el antagonista muscarínico en la segunda composición se selecciona de darifenacina, tolterodina y oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 18. Un procedimiento para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia prostática benigna, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, de forma separada, simultánea o secuencial, una cantidad eficaz de un antagonista del alfa-adrenorreceptor combinado con un antagonista muscarínico.

25 19. Una composición farmacéutica que comprende un

92
\$

-32-

antagonista del alfa-adrenorreceptor, un antagonista muscarínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición según la reivindicación 19, en la que el antagonista del alfa-adrenorreceptor es como se ha
5 definido en cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 ó 14.

21. Una composición según la reivindicación 19, en la que el antagonista muscarínico es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 15, 16 ó 17.

22. Una composición según la reivindicación 19, que
10 contiene una combinación seleccionada de: doxazosina y darifenacina; o

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.

93
20

-33-

Resumen

Esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática benigna en
5 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.

94

-33-

Resumen

Esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas adecuadas para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática benigna en 5 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.

REQUISITOS MINIMOS PARA AI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01009467 00000000 Folios: 104
Fecha (AMD): 2001-02-04 17:20:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

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@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-8467
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1020
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

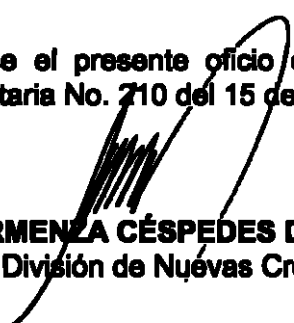
- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMEN CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

05 ABR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C. Colombia _____