

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2596/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-009467-00008-0000
Fec: 2006-12-14 15:01:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eje: 1 REGISTRO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 55

Re: Expediente No. 01.009.467

Solicitud de patente a nombre de
Novartis International Pharmaceutical Ltd

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad Novartis International Pharmaceutical Ltd, domiciliada en Hamilton, Bermuda, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8371, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 01186 notificado por estado el 3 de agosto de 2006, me permito manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONAL

De acuerdo con el requerimiento hecho por el examinador y en virtud de lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, manifiesto lo siguiente:

1.1. Fraccio la solicitud No. 01.009.467 relacionada con la patente que fue presentada el 8 de febrero de 2001.

Para el efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) Solicitud, descripción y capítulo reivindicatorio correspondiente, junto con el extracto para publicación y tarjeta de archivo temático y de propietarios.
- c) Recibos de pago No. 06-84,902 y 06-83,278 de 27 de octubre de 2006 y 2 de noviembre del mismo año correspondientes a los valores de las tasas oficiales por concepto de la presentación de la solicitud divisional y la obtención del respectivo certificado.
- d) Ruego a ese despacho aceptar como copia certificada de la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad en este caso, la copia de la solicitud 60/181,310 de 9 de febrero de 2000.
- e) Igualmente solicito a ese despacho tener en cuenta que el poder de la sociedad Novartis International Pharmaceutical Ltd, el cual se adjunta en copias auténticas.

- 1.2. Teniendo en cuenta lo establecido en el párrafo 2 del artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tomar nota que la solicitud divisional que ahora presento, se beneficia de la fecha de presentación de la solicitud inicial, es decir el 8 de febrero de 2001, y de la fecha de presentación de la solicitud No. 60/181,310 (9 de febrero de 2000) de la cual se reivindica prioridad.
- 1.3. Acompaño al presente memorial, el texto de la descripción y capítulo reivindicatorio en el cual se protege una combinación de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y Darifenacina, basándose en el requerimiento hecho por el examinador. El capítulo reivindicatorio de esta solicitud está conformado por 3 reivindicaciones, las cuales están soportadas en la descripción según como se muestra en la siguiente tabla 2:

Tabla 2. Soporte del Capítulo reivindicatorio en la descripción

Reivindicación	Sustento en la Descripción
1	Página 6 párrafo 2, página 11 líneas 5 a 8, página 16, párrafos 2, 3 y 4
2	Página 16, párrafos 2, 3 y 4
3	Páginas 17 y 18

- 1.4. Al respecto, aclaro que el título de la solicitud divisional será:
“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA”.
- 1.5. En cuanto a las reivindicaciones que cubrían un uso, informo que las mismas fueron canceladas.
- 1.6. Finalmente, me permito aclarar que la solicitud divisional no implica una ampliación de la divulgación contenida en la solicitud inicial y que se ha realizado de conformidad con el requerimiento hecho por ese despacho según examen de fondo del 03 de agosto de 2006.

2. SOLICITUD ORIGINAL

- 2.1. Acompaño al presente memorial un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se protege la novedosa composición de Doxazosina y Darifenacina, basándose en el requerimiento hecho por el examinador. El nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 5 reivindicaciones, las cuales están soportadas en la descripción según como se muestra en la siguiente tabla 1:

Tabla 1. Soporte del Capítulo reivindicatorio en la descripción

Reivindicación	Sustento en la Descripción
1	Página 6 párrafo 2, página 11 líneas 2 a 5, página 16, párrafos 2, 3 y 4
2	Página 16, párrafos 2, 3 y 4
3	Páginas 17 y 18
4	Página 24 ejemplo 3
5	Página 25 ejemplo 4

2.2. El título para esta solicitud se cambió por **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE DOXAZOSINA Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA"** con la finalidad de identificar claramente el objeto de la invención.

2.3. En cuanto a las reivindicaciones que cubrían un uso, informo que las mismas fueron canceladas.

Para este efecto adjunto al presente memorial el recibo No. 06-94,843 de 12 de diciembre de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de la solicitud original de patente en cuanto a la descripción y sus reivindicaciones.

2. CLARIDAD DE LAS SOLICITUDES 01009467 Y 01009467A

El examinador podrá notar que cada una de las presentes solicitudes se refieren a combinaciones entre **un antagonista del α -adrenorreceptor y un antagonista muscarínico específicamente: Doxazosina y Darifenacina, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina y Darifenacina**. Estas combinaciones son especialmente adecuadas para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) moderados o severos, relacionados con la hiperplasia prostática benigna (HPB).

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un desorden progresivo que se presenta en hombres mayores a 50 años y aunque no es una causa principal de muerte, sí conduce a morbilidad en hombres de edad avanzada, además se asocia con una diversidad de síntomas del tracto urinario inferior, como son un aumento de la frecuencia de micción, nocturna, un débil chorro urinario e indecisión o retraso para iniciar el flujo urinario. En los casos crónicos de la hiperplasia prostática benigna (HPB), se presenta la hipertrofia del músculo liso de la vejiga, una vejiga descompensada y una mayor incidencia de las infecciones en el tracto urinario.

En el estado actual de la técnica existen dos procedimientos para tratar la hiperplasia prostática benigna que son:

1. La cirugía y/o

2. La administración de antagonistas del receptor α -adrenérgico

En cuanto al procedimiento quirúrgico es necesario decir que normalmente implica el extirpar la próstata y contienen una serie de limitaciones como la morbilidad asociada con dicho procedimiento, la persistencia o recurrencia de los síntomas obstructivos o irritativos, así como el coste significativo de la cirugía.

Con respecto a la administración de antagonistas del receptor α -adrenérgico únicamente son utilizados en tratamientos donde el paciente muestra síntomas (STUI) leves o moderados. Además, es conocido que los antagonistas de alfa-adrenoreceptor 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 la salida de la vejiga. Sin embargo, la magnitud del efecto es considerablemente menor que el conseguido a través de la cirugía. (pag 4 líneas 15-22) (Ver páginas 1 y 2).

En contraste a los procedimientos existentes en el estado actual del arte, me permito afirmar que las combinaciones reclamadas por las solicitudes 01009467 y 01009467A, ofrecen una solución de mayor eficacia, puesto que puede ser suministrada a pacientes con síntomas (STUI) moderados o severos, sin afectar la calidad de vida de los pacientes, es decir que hombres que presenten síntomas (STUI) severos o moderados, asociados a hiperplasia prostática benigna (HPB) pueden ser aliviados sin la necesidad de someterse a una cirugía que en muchos casos puede llegar a ser traumática para el paciente.

Por otra parte, en el caso de mujeres, aunque obviamente no se desarrollan hiperplasias prostáticas benignas, también se presentan síntomas del tracto urinario inferior similares a los (STUI) que muestran los hombres. Hasta el momento los agentes antimuscarínicos son suministrados a pacientes para aliviar los síntomas derivados de una vejiga inestable o irritable en mujeres que experimentan incontinencia urinaria. Sin embargo, en circunstancias normales los síntomas del tracto urinario inferior derivados de las contracciones de la vejiga inestable inducidos por la hiperplasia prostática benigna no son tratados con antimuscarínicos, debido a que el uso de antimuscarínicos en el tratamiento de síntomas (STUI) en hombres con hiperplasia prostática benigna está contraindicado puesto que pueden causar complicaciones tales como retención de orina, lo cual conlleva al requerimiento de cateterización o cirugía. (Ver página 6, líneas 7 a 10).

Sumado al argumento anterior, me permito citar el estudio realizado por Athanasopoulos y colaboradores titulado "COMBINATION TREATMENT WITH AN α -BLOQUER PLUS AN ANTICHOLINERGIC FOR BLANDDER OUTLET OBSTRUCTION: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY", J. Urol. 2003, vol 169, páginas 2253-2256. En dicho trabajo se evalúa el efecto de la combinación de un antagonista del α -adrenoreceptor y un antagonista muscarínico. En la página 2253 columna 1, párrafo 2 se afirma la existencia de un escepticismo al tratar pacientes con la combinación de antagonistas en cuestión que presentan sintomatología de la hiperplasia protática benigna, debido a la teoría del peligro de posibles retenciones agudas de orina.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, las invenciones aquí discutidas son de carácter inesperado toda vez que tratan de combinaciones respecto de las cuales se especulaba y podrían traer consecuencias no benéficas a sus usuarios (por ejemplo la retención de orina). Sin embargo, las combinaciones reclamadas, sorprendentemente enseñan un efecto superior con respecto a los tratamientos en los que se suministraba únicamente el antagonista del α -adrenorreceptor, lo cual es corroborado en los resultados obtenidos por Athanasopoulos y colaboradores. En dicho estudio, se muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en donde se administra el antagonista del α -adrenorreceptor, y aquellos tratamientos en donde se le suministra al paciente la combinación de antagonistas (α -adrenorreceptor y muscarínico), estas diferencias se visualizan en la capacidad de la vejiga, la máxima presión estable de contracción y el volumen a la primera contracción inestable. (Ver página 2254, sección de resultados, párrafo 2).

En conexión con lo anterior, los datos de la referencia de Athanasopoulos et al., son prueba de que tratamientos de pacientes con una combinación antagonistas del α -adrenorreceptor y antagonistas muscarínicos (como por ejemplo tamsulosina y tolterodina) no solo permiten el alivio de los síntomas (STUD), sino también se evidencia una mejora substancial en quienes padecen estos desórdenes. (Ver página 2255, sección de discusión, párrafo 1 y conclusión).

En consecuencia, el examinador debe entender que las presentes invenciones solucionan problemas relacionados con los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados con la Hiperplasia prostática benigna (HPB), mediante el suministro de combinaciones de antagonistas del α -adrenorreceptor y antagonistas muscarínicos, permitiendo llevar a cabo tratamientos de mayor eficacia y menor traumatismo que los existentes en el estado del arte y que además mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Por último, con respecto a los puntos 4 y 6 del concepto técnico N° 01186, me permito decir que a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original y de la correspondiente divisional quedan superadas a cabalidad las objeciones relacionadas con usos, unidad de invención y excepciones de patentabilidad toda vez que las reivindicaciones de dichos capítulos reivindicatorios no cubren usos ni tratamientos terapéuticos.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR-URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228

139

2596

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-009467- -00008-0000
Fec: 2006-12-14 16:01:38 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 55

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,843
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

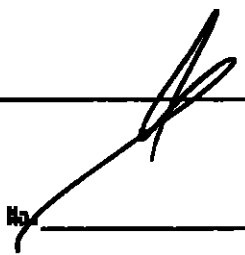
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53371124	12/12/2006	7,284,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COMBINATION TREATMENT WITH AN α -BLOCKER PLUS AN ANTICHOLINERGIC FOR BLADDER OUTLET OBSTRUCTION: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY

A. ATHANASOPOULOS, K. GYFTOPOULOS, K. GIANNITSAS, J. FISFIS, P. PERIMENIS
AND G. BARBALIAS

From the Department of Urology, University of Patras, School of Medicine, Patras, Greece

ABSTRACT

Purpose: We evaluate the effect of tolterodine combined with tamsulosin on quality of life in patients with bladder outlet obstruction and concomitant detrusor instability.

Materials and Methods: The study included 50 consecutive patients with urodynamically proven mild or moderate bladder outlet obstruction and concomitant detrusor instability. All patients were initially treated with 0.4 mg. tamsulosin orally once a day. A week later the patients were randomly allocated into group 1—25 who continued treatment with tamsulosin only and, group 2—25 who also received 2 mg. tolterodine orally twice daily. Reevaluation with a quality of life questionnaire and urodynamic study was performed after 3 months.

Results: Two patients from group 2 stopped tolterodine while 1 patient from each group stopped tamsulosin because of hypotension. Analysis revealed statistically significant improvement in quality of life scores only in group 2 patients (mean score 525.0 and 628.4 before and after treatment, respectively, 2-sided t test $p = 0.0003$). A significant difference was noted in both groups after treatment for maximum flow rate and volume at first contraction. Additionally, in group 2, a statistically significant difference was observed for maximum detrusor pressure and maximum unstable contraction pressure after treatment.

Conclusions: Combination treatment with an α -blocker (tamsulosin) plus an anticholinergic (tolterodine) improves quality of life in patients with bladder outlet obstruction and concomitant detrusor instability. Interestingly, no acute urinary retention was observed and tolterodine did not affect the quality of urine flow or residual urine volume. The proposed combination appears to be an effective and relatively safe treatment option in patients with bladder outlet obstruction and detrusor instability.

KEY WORDS: prostatic hyperplasia, quality of life, bladder, urodynamics

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition among elderly men, occurring in up to 70% of men older than 60 years.¹ Symptomatic BPH is thought to be due to bladder outflow obstruction and is often referred to as lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction.² Urinary symptoms, especially storage/filling symptoms, are bothersome to the patient, interfere with daily life activities and have a negative impact on quality of life.^{3,4} Storage symptoms are mainly attributable to detrusor instability, which is thought to occur in up to 40% to 60% of patients with benign prostatic obstruction or bladder outlet obstruction.⁵

Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction is now the initial choice, and α 1-adrenoceptor antagonists remain the most widely used pharmacological agents aimed at the dynamic component of benign prostatic obstruction.⁶ Thus, therapeutic advances are directed towards relief of bladder outflow resistance. Keeping in mind the prevalence and severity of symptoms due to detrusor instability, it would be logical to expect that combination therapy with an α -blocker plus an anticholinergic would significantly alleviate lower urinary tract symptoms and further improve quality of life. Skepticism towards this approach is based on the theoretical danger of impairment of obstructive symptoms and possible acute urinary retention. In this study we prospectively evaluated the effectiveness and safety of combined therapy with an α 1-adrenoceptor antagonist plus anticholinergic in a se-

lect group of patients with urodynamically proven benign prostatic obstruction plus detrusor instability.

PATIENTS AND METHODS

The study included 50 consecutive men with urodynamically proven mild or moderate bladder outlet obstruction (according to Schafer's nomogram) and concomitant detrusor instability. Patients with glaucoma, severe obstruction, previous bladder or prostate surgery, pathological neuromuscular status, bladder or prostate cancer and any medical therapy for BPH during the previous 3 months were excluded from the study. Before commencing treatment patients were evaluated by physical and digital rectal examination, blood count, urea, creatinine, urine sediment and culture, prostate specific antigen, ultrasound imaging of the urogenital system and urodynamic study. All patients completed the Urolife BPH quality of life 9 questionnaire (see Appendix) translated into Greek (9 items, score range 0 to 100 for each item).⁷

Initially, all patients started treatment with 0.4 mg. tamsulosin once daily. A week later the patients were randomly allocated (with the aid of a computer derived assignment number) into group 1—25 who continued treatment with tamsulosin only (control group) and group 2—25 who also received 2 mg. tolterodine twice daily. Reassessment was performed after 3 months when patients completed the quality of life questionnaire and were subjected to new ultrasound and urodynamic studies. The severity of obstruction before and after treatment was evaluated according to Schafer's nomogram (range 0—no obstruction to 6—severe obstruction).⁸

Accepted for publication January 24, 2003.

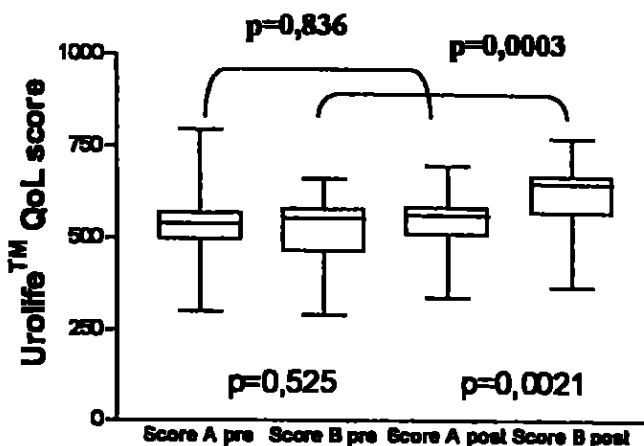
The methodology of the urodynamic study was as described by Abrams et al.⁹ The urodynamic parameters evaluated before and after treatment included maximum detrusor pressure during micturition, maximum flow rate, residual urine volume, bladder capacity, maximum unstable contraction pressure and volume at first unstable contraction. Residual volume was estimated by catheterization after a free flow before starting the urodynamic study. The urodynamic study parameters, quality of life total score and score in every quality of life question were compared before and after treatment. Statistical analysis was performed using descriptive statistics and the 2-sided Student t test on commercially available software (Graphpad PRISM, Graphpad Software, Inc., San Diego, California) with $p < 0.05$ considered statistically significant.

RESULTS

Mean patient age $\pm$ SD was comparable for both groups (69 ± 7 years, range 52 to 77 in group 1 and 67 ± 6 years, range 56 to 80 in group 2, $p = 0.176$). Two patients in group 2 stopped tolterodine due to side effects (xerostomia) while 1 patient in each group stopped tamsulosin because of orthostatic hypotension. No incidence of acute urinary retention was reported in either group. Mean size of the prostate gland $\pm$ SD was comparable in both groups (45.7 ± 3.4 gm. in group 1 and 49.7 ± 5.1 in group 2, $p = 0.212$).

The distribution of Schafer's obstruction grade was similar in both groups before treatment (grade 2 in 11 patients and grade 3 in 14). At the end followup changes in the obstruction grade were estimated as grade 1 in 9, grade 2 in 10 and grade 3 in 5 group 1 patients, and grade 1 in 12, grade 2 in 10 and grade 3 in 1 group 2 patients. A statistically significant difference was noted in both groups after treatment for maximum flow rate and volume at first unstable contraction. Additionally, in group 2 a statistically significant difference was observed for maximum detrusor pressure during micturition and maximum unstable contraction pressure after treatment. Table 1 shows the changes from baseline in urodynamic parameters for both groups. Comparisons of urodynamic parameters between groups after treatment revealed a statistically significant difference only for bladder capacity ($p = 0.0021$), maximum unstable contraction pressure ($p < 0.0001$) and volume at first unstable contraction ($p = 0.0004$).

In the tamsulosin group (group 1) the pretreatment quality of life mean score $\pm$ SEM was 542.8 ± 20.2 while the post-treatment score was 548.2 ± 16.18 . In the combination group (group 2) quality of life scores before and after treatment were 525.0 ± 19.15 and 628.4 ± 18.62 , respectively. Pretreatment total scores were not statistically different in the 2 groups ($p = 0.525$). Analysis revealed a statistically significant improvement in quality of life score from baseline only in group 2 patients ($p = 0.0003$). Additional comparison between groups at the 3-month interval revealed a statistically significant difference in group 2 scores (see figure). Further detailed analysis of the scores in each quality of life item showed a statistically significant difference ($p < 0.05$) after treatment in questions 1 to 6 for group 2. Questions 7 to



Differences in quality of life scores from baseline and between groups before and after treatment (2 sided t test). Top p values indicate differences within groups and bottom p values indicate differences between groups before and after treatment.

9 regarding sexual life were not affected by treatment (table 2).

DISCUSSION

The main objective of treatment of BPH and the resulting bladder outlet obstruction is primarily to provide a rapid and sustained improvement in lower urinary tract symptoms and diminish the long-term complications of the disease such as acute urinary retention.¹⁰ It is generally accepted that storage symptoms are more bothersome to the patient and significantly affect the quality of life as measured by appropriate questionnaires. Detrusor instability is considered a significant cause of storage symptoms. It has been shown that beyond the changes in the bladder wall (hypertrophy, collagen deposition) secondary to obstruction, detrusor instability is associated with other factors such as increasing age, and the concomitant changes in the central nervous system, detrusor innervation and local ischemia.^{8, 11, 12}

We evaluated patients who presented with obstruction due to BPH combined with urodynamically proven detrusor instability. Patient age, size of the prostate and degree of obstruction were comparable in both groups and did not affect treatment outcomes. Use of tamsulosin in group 1 resulted in an improvement in maximum flow rate as expected and an increase in bladder volume at first unstable contraction. This finding suggests that $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists exert a positive role in the unstable bladder. Although existing data are not consistent, it is possible that in patients with obstruction and detrusor instability a shift from β -adrenoceptor mediated relaxation to an up-regulated α -adrenoceptor mediated contraction in the bladder has a role in the development of storage symptoms.^{13, 14} However, when the quality of life scores were compared before and

TABLE 1. Changes in urodynamic parameters from baseline

	Group 1					Group 2				
	Before Treatment		After Treatment		p Value	Before Treatment		After Treatment		p Value
	Mean	SEM	Mean	SEM		Mean	SEM	Mean	SEM	
Maximum detrusor pressure during micturition (cm. H ₂ O)	70.04	2.09	64.84	2.05	0.0827	69.52	2.39	61.26	1.78	0.0082
Maximum flow rate (ml./sec.)	10.30	0.18	11.46	0.20	0.0001	10.46	0.27	11.78	0.29	0.0020
Post-void residual volume (ml.)	37.20	3.36	19.00	3.31	0.090	27.00	3.53	22.60	3.13	0.3786
Bladder capacity (ml.)	480.80	13.68	481.60	12.35	0.965	493.20	16.85	535.60	11.09	0.0775
Maximum unstable contraction pressure (cm. H ₂ O)	29.00	1.41	27.84	1.44	0.5690	30.92	1.24	19.76	1.22	<0.0001
Volume at first unstable contraction (ml.)	197.2	7.49	227.6	10.04	0.0190	193.90	8.73	293.60	14.15	<0.0001

TABLE 2. Changes in quality of life scores before and after treatment

No.	Group 1					Group 2				
	Before Treatment		After Treatment		p Value	Before Treatment		After Treatment		p Value
	Mean	SEM	Mean	SEM		Mean	SEM	Mean	SEM	
Total score	542.8	20.2	548.2	16.18	0.838	525.0	19.15	628.4	18.62	0.0003
1	54.20	2.26	60.00	2.16	0.070	57.12	2.49	74.40	2.16	<0.0001
2	50.60	2.20	58.40	2.11	0.063	50.36	2.93	66.80	2.29	<0.0001
3	59.20	2.54	63.20	2.75	0.427	54.96	3.47	71.00	2.41	0.0004
4	57.44	3.00	59.60	2.41	0.578	60.40	3.01	73.20	1.82	0.0016
5	61.20	2.89	63.80	2.53	0.502	58.40	2.57	71.00	2.27	0.0006
6	60.00	3.06	63.20	2.69	0.436	60.40	2.85	74.60	2.05	0.0002
7	63.40	3.68	63.40	3.49	1.000	65.00	3.29	67.40	3.53	0.6304
8	62.40	4.37	62.80	4.02	0.946	61.80	4.13	65.60	3.84	0.4397
9	62.00	3.97	61.60	3.99	0.943	58.40	4.33	63.60	3.98	0.3817

after treatment in our patients, there was no statistically significant difference. These results indicate that although α 1-adrenoceptor blockers may improve urodynamic parameters associated with bladder instability, this effect is not necessarily translated into improvement of symptoms and quality of life. On the other hand, treatment with a combination of tamsulosin and tolterodine in group 2 patients significantly improved not only bladder outflow, but also significantly decreased maximum detrusor pressure and maximum unstable contraction pressure, and increased the bladder volume at first unstable contraction. Most important, the improvement in urodynamic parameters was accompanied by a substantial improvement in quality of life score.

Post-void residual volume changes were not statistically significant, although a trend towards smaller residual volumes was observed in both groups. α 1-adrenoceptor antagonists have been shown to reduce post-void residual volume significantly.^{14, 16} However, this effect is more pronounced in patients with higher baseline post-void residual volume, which might explain the lack of significant reduction of post-void residual volume in our patients, since baseline values were low (mean $\pm$ SEM 27 ± 3.5 ml. in group 1 and 27.2 ± 3.3 in group 2). Nevertheless, what is most important is that there was no acute urinary retention in either group, which correlates well with the reported effect of α 1-adrenoceptors in the reduction of acute urinary retention incidence.¹⁷ Interestingly, the addition of tolterodine in group 2 did not result in urinary retention, provided that relief of obstruction had already been achieved by the α 1-adrenoceptor effect. It may be necessary to reevaluate the acute urinary retention incidence in the combination treatment group after longer followup. Nevertheless, our data suggest that use of tolterodine for relief of storage symptoms in patients with bladder outlet obstruction and proven detrusor instability is a reasonably safe option.

We evaluated each quality of life questionnaire item separately for any particular differences. An interesting finding was that although the total symptom score and score for questions 1 to 6 were significantly improved after alleviation of bothersome symptoms in the combination treatment group, scores for items 7 to 9 concerning sexual life remained unaltered. It would be expected that improvement in the severity of symptoms that interfere with daily life activities and rest would result in an overall feeling of well-being and eventually improve sexual life.¹⁸ The lack of improvement in sexual life cannot be explained through possible side effects of the drugs, as the effect of α 1-adrenoceptor blockers on sexual activity is minimal, except for the ejaculation disorders noted in 4.3% of patients.^{19, 20} Similarly, tolterodine has not been reported to affect sexual function. Thus, we believe that it would be worthwhile to reevaluate the quality of life items related to sexual satisfaction after a few months, expecting that overall improvement in quality of life and the concomitant increase in self-esteem will positively affect the sexual life of the patients.

CONCLUSIONS

Medical therapy for BPH/lower urinary tract symptoms aims at the alleviation of symptoms as well as beneficial changes in the natural course of the disease. Our data suggest that for BPH/bladder outlet obstruction and concomitant detrusor instability the combination of an α 1-adrenoceptor blocker with the anticholinergic tolterodine significantly improves storage symptoms without compromising urine outflow. Moreover, the symptomatic improvement has a substantial impact on quality of life, as reflected in the increase in quality of life index scores. The addition of tolterodine is an effective and relatively safe option for the management of the bothersome symptoms associated with BPH and detrusor instability.

APPENDIX: UROLIFE QUESTIONNAIRE

- Q1. When you are with other people, your activities (professional or non-professional) with them are disrupted: [very much—very little]
- Q2. When you go out (for a walk, shopping, . .) or when you travel, you have to stop to pass urine: [frequently—rarely]
- Q3. Your hobbies and leisure activities are: [disrupted—not disrupted]
- Q4. You feel tired, weary and unmotivated: [very tired—not at all tired]
- Q5. Your level of energy and vitality is: [low—high]
- Q6. Regarding your present life you are: [dissatisfied—satisfied]
- Q7. Currently your sexual desire is: [weak—strong]
- Q8. You are satisfied with your erections: [not satisfied at all—very satisfied]
- Q9. You are satisfied with your sex life: [rarely—frequently]

REFERENCES

1. Garraway, W. M., Collins, G. N. and Lee, R. J.: High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*, 338: 469, 1991
2. Speakman, M. J.: Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*, suppl., 40: 21, 2001
3. Jolley, J. V., Donovan, J. L., Nachahal, K., Peters, T. J. and Abrams, P.: Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *Br J Urol*, 74: 651, 1994
4. Peters, T. J., Donovan, J. L., Kay, H. E., Abrams, P., de la Rosette, J. J. M. C. H., Porru, D. et al: The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol*, 157: 885, 1997
5. Roaier, P. F., de la Rosette, J. J., Wijkstra, H., Van Kerrebroeck, P. E. and Debruyne, F. M.: Is detrusor instability in elderly males related to the grade of obstruction? *Neurourol Urodyn*, 14: 625, 1995
6. Stoevelaar, H. J., Van De Beek, C., Casparie, A. F., McDonnell, J. and Nijs, H. G. T.: Treatment choice for benign prostatic hyperplasia: a matter of urologic preference? *J Urol*, 161: 133, 1999

7. Lukacs, B., Comet, D., Grange, J. C. and Thibault, P.: Construction and validation of a short-form benign prostatic hypertrophy health-related quality-of-life questionnaire. BPH Group in General Practice. *Br J Urol*, 80: 722, 1997
8. Schafer, W., Waterbar, F., Langen, P.-H. and Deutz, F.-G.: A simplified graphical procedure for detailed analysis of detrusor and outlet function during voiding. *Neurourol Urodyn*, 8: 405, 1989
9. Abrams, P., Feneley, R. and Torrens, M.: Urodynamic investigations. In: *Urodynamics*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 28-95, 1983
10. Schulman, C. C.: Long-term aspects of medical treatment of BPH. *Eur Urol*, suppl., 40: 8, 2001
11. Chapple, C. R. and Smith, D.: The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*, 73: 117, 1994
12. Madersbacher, S., Klingler, H. C., Schatzl, G., Stulnig, T., Schmidbauer, C. P. and Marberger, M.: Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 158: 1662, 1996
13. Perlberg, S. and Caine, M.: Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology*, 20: 524, 1982
14. Price, D.: Potential mechanisms of action of superselective alpha(1)-adrenoceptor antagonists. *Eur Urol*, suppl., 40: 5, 2001
15. McNeill, S. A., Hargreave, T. B., Goffinud-Ricouard, C., Santoni, J. and Roehrborn, C. G.: Postvoid residual urine in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: pooled analysis of eleven controlled studies with alfuzosin. *Urology*, 57: 459, 2001
16. Lee, M.: Tamsulosin for the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Ann Pharmacother*, 34: 189, 2000
17. Dunn, C. J., Matheson, A. and Faulds, D. M.: Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging*, 19: 125, 2002
18. Scarpa, R. M.: Lower urinary tract symptoms: what are the implications for the patients? *Eur Urol*, suppl., 40: 12, 2001
19. Schulmann, C. C., Cortvriend, J., Jonaa, U., Lock, T. M., Vaage, S. and Speakman, M. J.: Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*, 36: 609, 1999
20. Narayan, P. and Lepor, H.: Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 57: 468, 2001

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE
UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE
DOXAZOSINA Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE
DARIFENACINA

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

10 La HPB es un trastorno casi universal progresivo en el hombre a medida que envejece caracterizado por un aumento del tamaño nodular del tejido prostático que tiene como resultado, debido a la obstrucción de la uretra, un grado variable de obstrucción en la salida de la vejiga. El

15 trastorno no es una causa primaria de muerte, pero es una causa que conduce a morbilidad en hombres de edad avanzada y se asocia con una diversidad de síntomas del tracto urinario inferior. Los STUI en hombres incluyen, entre otros, aumento de la frecuencia de micción, nicturia, un débil

20 chorro urinario e indecisión o retraso para iniciar el flujo urinario. Las consecuencias crónicas de la HPB pueden incluir hipertrofia del músculo liso de la vejiga, una vejiga descompensada y una mayor incidencia de infecciones en el tracto urinario. Las propiedades bioquímicas, histológicas

25 y farmacológicas específicas del adenoma prostático que

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un antagonista alfa-adrenorreceptor, específicamente Doxazosina y un antagonista muscarínico específicamente Darifenacina, en donde los ingredientes activos están presentes en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una composición farmacéutica.
3. Una composición farmacéutica que comprende Doxazosina y Darifenacina en un vehículo farmacéutico.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los ingredientes activos Doxazosina y Darifenacina están presentes cada uno en porcentajes de 4,05% y 2,976%, respectivamente.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los ingredientes activos Doxazosina y Darifenacina están presentes cada uno en porcentajes de 4,05% y 17,857%, respectivamente.

141

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/181,310	32) Fecha 09/02/00	(33) País US
		(72) Inventor(es) WYLLIE, Michael, Grant.	
		(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α -ADRENÉRGICO ESPECIFICAMENTE DOXAZOSINA Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECIFICAMENTE DARIFENACINA.			

Reivindicación(es):

1.- Una combinación que comprende un antagonista alfa-adrenorreceptor, específicamente Doxazosina y un antagonista muscarínico específicamente darifenacina, en donde los ingredientes activos están presentes en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

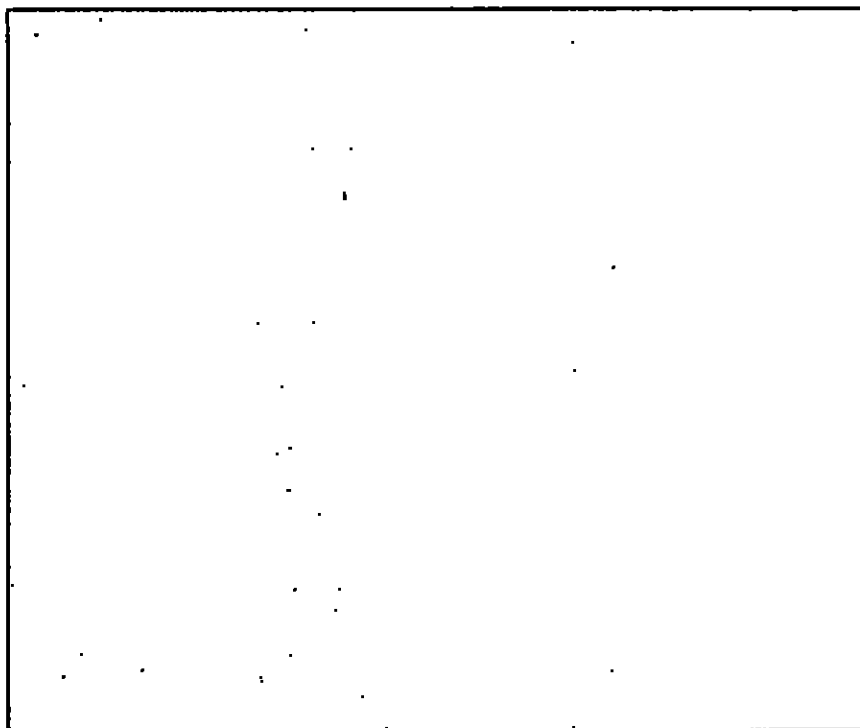
16
143

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION <u>X</u> PCT <u> </u> MODELO DE UTILIDAD <u> </u> DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación internacional: A61			
(71) Solicitante (es) NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD.			
(72) Inventor (es) WYLLIE, Michael, Grant.			
(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad Estadinese	(31) No. Prioridad 80/181,310	(32) Fecha 09/02/00	(33) País US
(85) Fecha inicio fase nacional :		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud : Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación: WO	
No. de solicitud PCT/			
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α-ADRENÉRGICO ESPECIFICAMENTE DOXAZOSINA Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECIFICAMENTE DARIFENACINA.			

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Novartis International Pharmaceutical Ltd. Dirección: 48 Church Street, Hamilton 12, Bermuda. Nacionalidad o Domicilio: Hamilton, Bermuda Lugar de Constitución: Bermuda Teléfono : Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.779.452 T.P. 68228
4 INVENTORES (ES) (72)	Nombre: WYLLIE, Michael, Grant Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Inglaterra. Nacionalidad o Domicilio: Sandwich, Kent, Inglaterra.		
5 Título (54) <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR α-ADRENÉRGICO ESPECÍFICAMENTE 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonilamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO ESPECÍFICAMENTE DARIFENACINA.</u>			
6 Clasificación Internacional (51) <u>A61</u>			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>09 de febrero de 2000</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/181.310</u>
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ otros ☐ Cual _____			
9 Comprobante de pago No. <u>06 - 84.902 // 06 - 83.278</u> Fecha <u>02/11/06 // 27/10/06</u>			

- ☐ 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 la reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una 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 a su causante
- ☐ Resumen
- ☐ 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 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452

T.P. 68.228

145

2596 bis1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-008467-00008-0000
Fec: 2006-12-14 15:21:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 2 PATENTES
Eve 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Fobos: 56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84,902
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50169839	02/11/2006	7,429,000.00

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

CANT. HENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

146

2596 bis 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 006176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-009487-00008-0000
Fec: 2006-12-14 16:21:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 2 PATENTES
Eve. 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE
Folios: 56

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 83,278
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

SITIANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	50107592	27/10/2006	4,541,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	130,000.00
	TOTAL :	130,000.00

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____