

33 35

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S _____ D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01026726 00066002 Folios: 45
Fecha (RCD): 2001-07-11 15:28:44
Trámite 692 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención para
"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN UNA
COMBINACION DE SALMETEROL E IPRATROPIUM" -Clase A.61.-
Expediente número 01-026.726.

1 Me refiero a mi solicitud de 4 de Abril de 2001 y al requerimiento hecho por ese Despacho notificado por fijación en lista de fecha 17 de Mayo del mismo año

2 Anexas me permito presentar a usted

(1) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado respecto de la cual reclamo prioridad, a saber la solicitud británica número 0008485 5 de 7 de Abril de 2000, junto con su traducción simple correspondiente a todo el texto de dicho documento, y

(2) Documentos(2) que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi representado, de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillados, junto con las traducciones oficiales números 8380 y 8381 correspondientes a las legalizaciones de dichos documentos también debidamente legalizadas hasta por el Ministerio Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 150388 y 150389 de 9 de Julio de 2001

3 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO 8380

De un documento escrito en inglés

=====

Legalizaciones de un traspaso de patente a Glaxo Group Limited escrito simultáneamente en inglés y en español, firmado por David Hugh RICHARDS

PF3956/CO/0

El certificado notarial está escrito en español y firmado ilegiblemente por el Notario Publico de Londres y tiene los siguientes sellos

De caucho J KERR MILLIGAN – Notario Publico de Londres, Inglaterra

En relieve estampado sobre lámina de papel color vino tinto precintado ligando los documentos entre si James Kerr Milligan – Notario Publico Londres con una leyenda en latín en el centro

Expediente # 01-026 726

=====

Handwritten signature
DOCTOR EN DERECHO
TRADUCTOR OFICIAL
Cm 8887 Ministerio de Justicia

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5 de 1961)

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1 País | Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte |
| Este Documento Público | |
| 2 Ha sido firmado por | James Kerr Milligan |
| 3 Actuando en su condición de | Notario Público |

40

37

4 Tiene el sello de El Notario Público mencionado
CERTIFICADO

5 En Londres 6 El 27 de Junio de 2001

7 Por El Secretario de Estado Principal para Asuntos Extranjeros y de la Comunidad de Su Magestad

8 No G910157

9 Sello Sello impreso y sello en relieve Ministerio de Asuntos Extranjeros y de la Comunidad - Londres - Con el escudo inglés en el centro

10 Firma Firmado ilegiblemente por A Beckwith
Por el Secretario de Estado

=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo de esta Oficina de traducciones para su confrontación, a la cual me remito

Derechos de traducción \$12 000 00

Bogotá, D C 7 de julio de 2001

=====

[Handwritten signature]
OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES
150388
CIVIL FERIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE LA
LAS FIRMAS INDICADAS

SE ASISTE
RECONSTRUCCION DEL TEXTO
2001 JUL -9 A 10 14
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

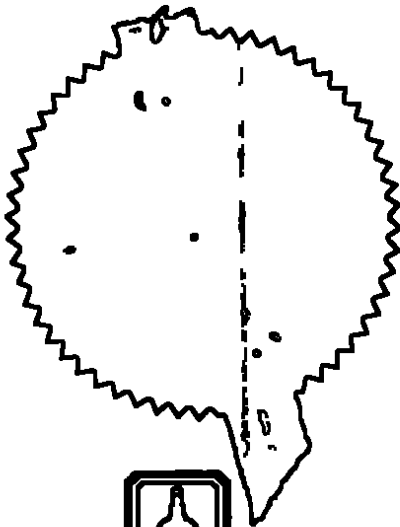
Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Publico de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO

QUE es autentica la firma "D H Richards" suscrita al pie de la adjunta Cesion, por ser del puño y letra del Señor Don **DAVID HUGH RICHARDS**, cuya identidad me consta

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintisiete de junio del año dos mil uno

J. KERR MILLIGAN
Notary Public of London, England



5

APOSTILLE

39

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- [Handwritten signature]*

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/empreinte de

Certified/Attesté

- 5 at London/à Londres 6 the/le 27 June 2001
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
- 8 Number/sous No **G910157**

- 9 Stamp
empreinte



10. Signature A Beckwith

[Handwritten signature: A Beckwith]

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

CESIÓN

ASSIGNMENT

Por buenas consideraciones de valor pagadas a mí (nosotros)
por Glaxo Group Limited

For valuable considerations to me(us) paid by
Glaxo Group Limited

Una sociedad organizada y existente según las leyes del
Reino Unido

A corporation organized and existing under the laws of
United Kingdom

☐ Domiciliada en
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Reino Unido

Located at
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, United Kingdom

Por medio de la presente vendo(emos) y traspaso(amos) todo
mi (nuestro) derecho

I(we) do hereby sell and assign to the said
Glaxo Group Limited

Glaxo Group Limited

título y interés en y por mi(nuestra) invención para mejoras
nuevas y útiles en

All my(our) right, title and interest in and to my(our)
invention for new and useful improvements in
Pharmaceutical Compositions

Composiciones Farmacéuticas

Expuesta completamente y descrita en la especificación, y por
la presente faculto(amos) y solicito(amos) el Director de la
Propiedad Industrial que sea expedida la dicha patente en
favor de la dicha

As fully set forth and described in the specification, and
I(we) do hereby authorize and request the Commissioner
of Patents to issue said patent to the said
Glaxo Group Limited

☐ Glaxo Group Limited

En conformidad con esta cesión

In accordance with this assignment.

Testigo de mía(nuestras) mano(s) y sello(s) el día de hoy

Witness my (our) hand(s) and seal(s) this

Richard John JENKINS


David Hugh RICHARDS

El día de hoy,
Aparecí(ieron) personalmente en frente de mí

On this
Personally appeared before me

☐ Conocido(s) a mí y conocido(s) por mí de ser el(los)
individuo(s) descrito(s) en, y quien(es) ejecutaba(n), el
documento anterior y quien(es) reconocía(n) a mí que él
(ellos) ha(n) ejecutado lo mismo

To me known and known to me to be the individual(s)
described in and who executed the foregoing instrument
and who acknowledged to me that he (they) executed the
same

Notary Public (Notario)

(Legalization)

AA 41

TRADUCCION OFICIAL NO 8381

De un documento escrito en inglés

=====

[Handwritten signature]
Cecilia Morales de Guerra
Traductora Oficial
2007 Secretario de Justicia

Expediente 01-026 726 –

Legalizaciones adjuntas a un traspaso de patente a GLAXO GROUP LIMITED escrito simultáneamente en inglés y en español, firmado por Richard John JENKINS con los siguientes certificados notariales

Estado de Carolina del Norte

Condado de Durham

Yo, Elaine Martens, un Notario Público para el Condado y Estado, por el presente certifico que Richard John Jenkins compareció personalmente ante mí el día de hoy y reconoció que firmó debidamente el instrumento anterior

Para constancia firmo y estampo mi sello oficial el día 11 de Junio de 2001

Firmado Elaine Martens - Notario Público – Mi Comisión expira en 2/5/2006

**Sello en relieve ELAINE MARTENS NOTARIO PUBLICO CONDADO DE WAKE N C
(Carolina del Norte)**

=====

2 45 42

REGISTRADURIA DE ESCRITURAS DEL CONDADO DE WAKE

Post Office Box (Apartado) 1897 Raleigh, Carolina del Norte 27602-1897

LAURA M RIDDICK

Registradora de Escrituras

=====

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE WAKE

[Handwritten signature]
OCORRIDA REGISTRADA EN EL ESTADO
TRANSCRIPCION OFICIAL
1897 Ministerio de Justicia

CONSTANCIA DEL REGISTRADOR DE ESCRITURAS SOBRE

EL HECHO DE QUE EL NOTARIO PUBLICO ERA NOTARIO EN EJERCICIO

EN EL MOMENTO DE LA FIIRMA

YO, LAURA M RIDDICK, REGISTRADORA DE ESCRITURAS DEL CONDADO Y ESTADO MENCIONADOS, POR EL PRESENTE HAGO CONSTAR QUE ELAINE MARTENS ERA EN EL MOMENTO DE FIRMAR EL CERTIFICADO ANTERIOR (O ADJUNTO), UN NOTARIO PUBLICO DEBIDAMENTE COMISIONADO Y CALIFICADO EN Y PARA EL CONDADO DE WAKE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE Y COMO TAL DEBE DARSE PLENA FE Y CRÉDITO A SUS ACTUACIONES OFICIALES, Y ADEMÁS QUE LA FIRMA PUESTA EN DICHO DOCUMENTO ES DE SU PUÑO Y LETRA.

3 ~~46~~ 43

EN TESTIMONIO DE ELLO, HE PUESTO MI FIRMA Y ESTAMPADO EL SELLO DE MI DESPACHO EN EL PRESENTE DOCUMENTO, A LOS 14 DÍAS DE JUNIO DE 2001

Firma impresa de Laura M Riddick

REGISTRADORA DE ESCRITURAS

Por (Firmado ilegiblemente)

Delegada/Asistente

Sello en Relieve Laura M Riddick -- Registradora de Escrituras - Condado de Wake, Carolina del Norte

=====

APOSTILLA

[Handwritten signature]
CORTEZ
REGISTRADOR OFICIAL
00007 Ministerio de Justicia

(Convención de La Haya de octubre 5 de 1961)

- 1 País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- 2 Este documento público ha sido firmado por AMY COBLE
- 3 actuando en su condición de REGISTRADOR DE ESCRITURAS DELEGADO
- 4 tiene el sello de LAURA RIDDICK, REGISTRADORA DE ESCRITURAS CONDADO DE WAKE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CERTIFICADO

5 en Raleigh, Carolina del Norte

43
44

6 el día 25 de Junio de 2001

7 Por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte

8 No 11116

9 Sello Departamento de Secretaria de Estado del Estado de Carolina del Norte

- Mayo 20 de 1775 - Abril 12 de 1776 -Esse quam viden

10 Firma Firmado (ilegible) Maddox

=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo de esta Oficina de Traducciones para su confrontación, a la cual me remito

Derechos de traducción \$28 000 00

Bogotá, D C 6 de julio de 2001

[Firma]
SECRETARÍA DE ESTADO
TRADUCCIONES OFICIALES
2007 Ministerio de

=====

COPIA FIDEL
RESPONSABLE DEL TEXTO
2001 JUL - 8 A 10 45
JEFE DE LEYALDADES
SALUD DE BOGOTÁ D.C.

COPIA FIDEL
RESPONSABLE DEL TEXTO
2001 JUL - 8 A 10 45
JEFE DE LEYALDADES
SALUD DE BOGOTÁ D.C.

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA

2 This Public Document has been signed by AMY COBLE

3 acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS

4 bears the seal/stamp of LAURA RIDDICK, REGISTER OF DEEDS

COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5 at Raleigh, North Carolina

6 the 25TH DAY OF JUNE, 2001

7 by Deputy Secretary of State, State of North Carolina

8 No. 11116

9 Seal/Stamp

10 Signature



Rodney Maddox



Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M Riddick
Register Of Deeds

46

STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT ELAINE MARTENS WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS, AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 14TH DAY OF JUNE, 2001

A handwritten signature in cursive script, reading "Laura M. Riddick", written over a horizontal line.

REGISTER OF DEEDS

A handwritten signature in cursive script, appearing to be "D. C.", written over a horizontal line.

DEPUTY ASSISTANT

(SEAL)

CESIÓN

ASSIGNMENT

Por buenas consideraciones de valor pagadas a mí (nosotros)
por **GLAXO GROUP LIMITED**

Una sociedad organizada y existente según las leyes del
REINO UNIDO

Domiciliada en
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Reino
Unido.

Por medio de la presente vendo(emos) y traspaso(amos) todo
mi (nuestro) derecho **GLAXO GROUP LIMITED**

título y interés en y por mi(nuestra) invención para mejoras
nuevas y útiles en

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Expuesta completamente y descrita en la especificación, y por
la presente faculto(amos) y solicito(amos) el Director de la
Propiedad Industrial que sea expedida la dicha patente en
favor de la dicha **GLAXO GROUP LIMITED**

En conformidad con esta cesión

Testigo de mí(nuestras) mano(s) y sello(s) el día de hoy

For valuable considerations to me(us) paid by
Glaxo Group Limited

A corporation organized and existing under the laws of
United Kingdom

Located at
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex, UB6 0NN, United
Kingdom

I(we) do hereby sell and assign to the said
Glaxo Group Limited

All my(our) right, title and interest in and to my(our)
invention for new and useful improvements in
Pharmaceutical Compositions

As fully set forth and described in the specification, and
I(we) do hereby authorize and request the Commissioner
of Patents to issue said patent to the said
Glaxo Group Limited

In accordance with this assignment.

Witness my (our) hand(s) and seal(s) this

X R J Jenkins
Richard John JENKINS

David Hugh RICHARDS

El día de hoy,
Aparecí(íeron) personalmente en frente de mí

On this
Personally appeared before me

Conocido(s) a mí y conocido(s) por mí de ser el(los)
individuo(s) descrito(s) en, y quien(es) ejecutaba(n), el
documento anterior y quien(es) reconocía(n) a mí que él
(ellos) ha(n) ejecutado lo mismo

To me known and known to me to be the individual(s)
described in and who executed the foregoing instrument
and who acknowledged to me that he (they) executed the
same

State of North Carolina		Notary Public (Notario)	
Durham County			
I, Elaine Martens, a Notary Public in			
County and State, do hereby certify that			
Richard John JENKINS personally appeared			
before me this day and acknowledged the due execution			
of the foregoing instrument.			
Witness my hand and seal this 11th			
day of June 2001			
Elaine Martens			
Notary Public			
My commission expires on 2/5/2006			
(Organization)			

SL 48

La
Oficina de
Patentes

**La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma.

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualesquiera documentos anexos, tiene re-registro bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualesquiera documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p l c , plc P L C , o PLC

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales

(SELLO)

Firma
Fecha 20 Marzo 2001

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

La
Oficina de
Patentes

1/77

Acta de Patentes de 1977
(Regla 16)

Solicitud para el Otorgamiento de una
Patente

(Véanse notas en la parte trasera de esta forma. También se puede obtener un folleto
explicativo en la oficina de patentes para ayudarle a presentar esta forma)

La Oficina de Patentes

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1	Su referencia	AH/PF 3956
	22 ABRIL 1999	
2	Número de solicitud de patente (Esta parte la leerá la oficina de patentes)	0008485.5
		07 ABRIL 2000
3	Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (Subraye todas las apellidos)	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB8 0NN GB
	Número de patentes ADP (en caso que lo conozca)	473587003
	Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación	GB
4	Título de la invención	COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
5	Nombre del Agente (en caso de que exista uno)	HUGH DAWSON (VER HOJA DE CONTINUACION)
	"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor de incluir el código postal)	GLAXO WELLCOME PLC GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB8 0NN, GB
	Número ADP de patentes (en caso de conocerlas)	6990527001
6	Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (en caso de que se conozca) el	País de Número de Solicitud (si se conoce) Fecha de Prioridad presentación (día/mes/año)

7	Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud básica anterior, proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior	Número de Solicitud Anterior	Fecha de presentación (día/mes/año)
8	¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud? a) <i>cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o</i> b) <i>existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante o</i> c) <i>cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo</i>	SI	
9	Introduzca el número de hojas para cualquiera de los capítulos siguientes que le presenten con esta forma. No incluya las copias del mismo documento Hojas que siguen a esta forma 1 Descripción 8 Reivindicación(es) 1 Resumen 1 Dibujo(s) -		
10	Si también se presenta alguno de los siguientes documentos, por favor indíquese la cantidad en el <u>lado derecho de cada artículo</u>		

59
51

Documento de prioridad

Traducción de los documentos de
prioridad

Declaración de inventor y
derechos de otorgamiento
para una patente (*forma de
patente 7/77*)

Solicitud para examen
preliminar y búsqueda (*forma de
patentes 9/77*)

Solicitud para examen
sustantivo (*forma de patentes
10/77*)

Cualquier otro documento
(por favor especifique)

11

Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en
base a esta solicitud
(Rúbrica)

Firma HUGH DAWSON 06 Abril 2000

AGENTE PARA LOS SOLICITANTES

12	Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido	Kim Allen 020-8966 5721
----	---	----------------------------

Advertencia

Después de que se ha depositado una solicitud para una patente, el controlador de la oficina de patentes considerara si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicacion de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 19 77 En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción para prohibición de publicación o comunicación, o se ha recibido una de esas instrucciones

a) Notas

Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene alguna pregunta, favor de contactar a la Oficina de Patentes al 0645 500505

b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas usando tinta negra o puede escribirlas a máquina.

c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes o cualquier parte de esta forma, favor de continuar en una hoja separada y escribir "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s)

d) relevante(s) Cualquier hoja de continuación deberá anexarse a esta forma Si se ha contestado "Si" se necesitara llenar la Forma de Patentes 7/77

d) Una vez que llenada la forma debe recordar firmarla y poner la fecha

e) Para conocer detalles de los derechos y formas de pago, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes

Agentes Adicionales
(Ver página 1 No. 5)

NOMBRE(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I DOLTOLN
Hugh B DAWSON
Wendy Anne FILLER
Christiane Elizabeth FISHER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey G C HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M H LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J TEUTEN
Rachel M THOYRNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCION

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

~~SA~~

54

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

La presente invención está relacionada con composiciones que contienen una combinación de salmeterol e ipratropio y el uso de tales composiciones en medicina, particularmente en la profilaxis y tratamiento de padecimientos respiratorios

La GB 2 140 800 describe compuestos de fenetanolamina, los cuales son agonistas de los β_2 -adrenoreceptores que incluyen 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato de 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]-amino]metil]-1,3-bencendimetanol (xinafoato de salmeterol) el cual es ahora clínicamente usado en el tratamiento del asma bronquial y padecimientos relacionados

La US 3,505,337 y US 3,681,500 describe el ipratropio y sus sales, tal como bromuro de (endo/sin)-(+/-)-3-(3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi)-8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabicyclo[3 2 1]octano (bromuro de ipratropio) y formulaciones farmacéuticas del mismo. El bromuro de ipratropio es un agente anticolinérgico, el cual es ahora clínicamente usado en el tratamiento de asma bronquial y padecimientos relacionados

SB

55

Aunque el xinafoato de salmeterol y el bromuro de ipratropio son broncodilatadores efectivos, la duración máxima de acción es de 12 horas y 6 horas respectivamente, en consecuencia, son a menudo necesarias o requeridas las 5 dosificaciones dos veces diariamente o cuatro veces diariamente. Hay por lo tanto, una necesidad clínica de broncodilatadores que tengan acción potente y selectiva y que tengan un perfil de acción ventajoso.

De conformidad con la presente invención, se 10 proporciona una formulación farmacéutica que comprende salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo e ipratropio o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y un portador o 15 excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, uno o más de otros ingredientes terapéuticos. De conformidad con un aspecto preferido de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende xinafoato de salmeterol y bromuro de ipratropio, 20 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. En el aspecto más preferido, las formulaciones farmacéuticas anteriores son adecuadas para administración

por inhalación

Se entenderá que la presente invención cubre todas las combinaciones de aspectos particulares y preferidos de la invención aquí descrita

5 Como podrá apreciarse por la persona experta, el salmeterol incluye un centro asimétrico y el ipratropio incluye tres centros asimétricos. La presente invención incluye tanto enantiómeros (S) como (R) de salmeterol, ya sea en la forma substancialmente pura o mezclados en
10 cualquier proporción, así como también, cada isómero de ipratropio ya sea en la forma substancialmente pura o mezclado en cualquier proporción. Los enantiómeros de salmeterol se han descrito previamente, por ejemplo, en la EP0422889 y WO 99/13867. Se describen varios isómeros de
15 ipratropio en DE 4140861 y WO 97/05136.

 Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se sugiere un derivado químico de salmeterol o ipratropio que tiene la misma función fisiológica como la del compuesto libre, por ejemplo, al ser convertible en el
20 cuerpo de este. De conformidad con la presente invención, los ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales incluyen ésteres.

Las sales adecuadas de conformidad con la

~~80~~

57

invención incluyen aquellas formadas con ambos ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas incluyen pero no están limitadas a aquellas formadas por ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, oxálico, fumárico, maléico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, isetiónico, y naftalencarboxílico, tal como 1-hidroxí-2-naftalencarboxílico

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de salmeterol o ipratropio pueden tener un grupo hidroxilo convertido a un alquiloC₁-C₆, arilo, arilalquiloC₁-C₆, o ester de aminoácido

Como se mencionó anteriormente, tanto el salmeterol como el ipratropio y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, se han descrito para usarse en el tratamiento de padecimientos respiratorios. Por lo tanto, las formulaciones de salmeterol e ipratropio y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, tienen uso en la profilaxis y tratamiento de condiciones clínicas para las cuales está

~~6A~~

58

indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo y/o un agente anticolinérgico Tales condiciones incluyen padecimientos asociados con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, padecimientos pulmonares obstructivos crónicos (COPD) (por ejemplo, 5 bronquitis jadeante o respiración con dificultad, y crónica, enfisema), infección del tracto respiratorio y padecimientos del tracto respiratorio superior

En consecuencia, la presente invención 10 proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual está indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo y/o un agente anticolinérgico, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva 15 de una formulación farmacéutica que comprende salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo e ipratropio o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y un portador o 20 excipiente farmacéuticamente aceptable En un aspecto preferido, se proporciona un método el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica que comprende xinafoato de

salmeterol y bromuro de ipratropio, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona tal método para la profilaxis o tratamiento de un padecimiento asociado con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tal como asma, padecimientos pulmonares obstructivos crónicos (COPD), infección del tracto respiratorio o padecimientos del tracto respiratorio superior.

La cantidad de salmeterol e ipratropio, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, el cual se requiere para alcanzar un efecto terapéutico, desde luego, variará con el compuesto particular, la ruta de administración, el sujeto bajo tratamiento, y la alteración particular o padecimiento a ser tratado. Como una monoterapia, el xinafoato de salmeterol es administrado de manera general a adultos humanos por inhalación en aerosol a una dosis de 50mcg o 100mcg dos veces diariamente. Como una monoterapia, el bromuro de ipratropio es administrado de manera general a adultos humanos por inhalación a una dosis de 20 mcg hasta 80mcg tres o cuatro veces diariamente.

Posteriormente, los términos "ingredientes activos" significan salmeterol o una sal farmacéuticamente

aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, preferiblemente xinafoato de salmeterol, e ipratropio, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo,
5 preferiblemente bromuro de ipratropio

Adecuadamente, las formulaciones farmacéuticas las cuales son adecuadas para inhalación de conformidad con la invención, comprenden los ingredientes activos en cantidades tales que cada acción proporciona dosis
10 terapéuticamente efectivas, por ejemplo, una dosis de salmeterol de 10mcg hasta 150mcg, preferiblemente 50mcg y una dosis de bromuro de ipratropio de 10mcg hasta 400mcg, preferiblemente 50mcg hasta 320mcg, más preferiblemente, 80mcg hasta 160mcg Las formulaciones farmacéuticas de
15 conformidad con la invención pueden además, incluir otros agentes terapéuticos por ejemplo, agentes anti-inflamatorios tales como corticoesteroides u otros agonistas β_2 -adrenoreceptores (tales como salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos)

20 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inhalación (incluyendo polvos de

partículas finas o vapores, los cuales pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular),
5 aunque la ruta de administración más adecuada puede depender de por ejemplo, la condición y alteración del recipiente Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en formas de dosificación unitaria y puede prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en
10 la técnica de farmacia Todos los métodos incluyen la etapa de poner los ingredientes activos en asociación con el portador, lo cual constituye uno o más ingredientes accesorios En general, las formulaciones se preparan poniendo uniformemente e íntimamente en asociación, los
15 ingredientes activos con los portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después si es necesario, formar el producto en la formulación deseada

Las formulaciones para inhalación incluyen
20 composiciones en polvo, las cuales preferiblemente contienen lactosa, y composiciones atomizadoras, las cuales pueden ser formuladas por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados de

~~62~~

62

envases presurizados, con el uso de un propelante o propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 5 dióxido de carbono u otro gas adecuado Las formulaciones en aerosol adecuadas, incluyen aquellas descritas en EP0372777 y WO 93/11743 Para suspensiones en aerosoles, los ingredientes activos deberán micronizarse para permitir la inhalación de substancialmente todos los ingredientes 10 activos en los pulmones después de la administración de la formulación en aerosol, así, los ingredientes activos tendrán un tamaño de partícula de menos de 100 micrones, deseablemente menos de 20 micrones, y preferiblemente en el rango de 1 a 10 micrones, por ejemplo 1 a 5 micrones

15 Los atomizadores intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos, con la adición de agentes tales como agentes espesadores, sales ácidos o álcalis, amortiguadores para ajustar el pH, agentes ajustadores de la isotonicidad o anti-oxidantes

20 Las cápsulas y cartuchos o por ejemplo, gelatina o ampolletas, de por ejemplo hojas de aluminio laminadas, para usarse en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de los ingredientes activos

y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. En este aspecto, los ingredientes activos son adecuadamente micronizados para permitir la inhalación de substancialmente todo los ingredientes activos en los pulmones después de la administración de la formulación en polvo seco, así, los ingredientes activos tendrán un tamaño de partícula de menos de 100 micrones, deseablemente menos de 20 micrones, y preferiblemente en el rango de 1 hasta 10 micrones.

Las soluciones para inhalación por nebulización, pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como sales amortiguadoras, ácidos o álcalis, agentes ajustadores de la isotonicidad o antimicrobianos. Pueden ser esterilizados por filtración o calentamiento en una autoclave, o presentados como un producto no estéril.

Las formulaciones de dosificaciones unitarias preferidas, son aquellas que contienen una dosis farmacéuticamente efectiva como se menciona anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Así, en el caso de formulaciones diseñadas para suministrarse por aerosoles presurizados de dosis medidas, un accionamiento del aerosol puede suministrar la mitad de la cantidad terapéuticamente efectiva de manera que son

~~67~~

64

necesarios dos accionamientos para suministrar la dosis terapéuticamente efectiva

Deberá entenderse que en adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo relación con el tipo de formulación en cuestión. Además, las formulaciones reivindicadas incluyen bioequivalentes como los definidos por la US Food and Drugs Agency

Para un mejor entendimiento de la invención, los siguientes Ejemplos se dan a manera de ilustración

EJEMPLOS

A Inhaladores de Dosis Medidas

Ejemplos 1 25/40 salmeterol/ipratropio

	Por inhalador % p/p	Por accionamiento
Xinafoato de Salmeterol	0.05	36.3 microgramos
Bromuro de Ipratropio	0.05	40 microgramos
1,1,1,2-tetrafluoroetano	hasta 100	hasta 75.0 mg

~~65~~

65

Los ingredientes activos micronizados son pesados en una lata de aluminio, se agregan entonces 1,1,1,2-tetrafluoroetano de un matraz a vacío y se engancha en su lugar una válvula de dosificación

- 5 Los métodos similares se pueden usar para las formulaciones de los Ejemplos 2 a 4

Ejemplo 2 25/60 salmeterol/ipratropio

10

	Por inhalador % p/p	Por accionamiento
Xinafoato de Salmeterol	0 05	36 3 microgramos
Bromuro de Ipratropio	0 08	60 microgramos
1,1,1,2-tetrafluoroetano	hasta 100	hasta 75 0 mg

15 Ejemplos 3 25/80 salmeterol/ipratropio

	Por inhalador % p/p	Por accionamiento
Xinafoato de Salmeterol	0 05	36 3 microgramos
Bromuro de Ipratropio	0 11	80 microgramos
1,1,1,2-tetrafluoroetano	hasta 100	hasta 75 0 mg

20

69

66

Ejemplos 4 25/160 salmeterol/ipratropio

5

	Por inhalador % p/p	Por accionamiento
Xinafoato de Salmeterol	0 05	36 3 microgramos
Bromuro de Ipratropio	0 21	160 microgramos
1,1,1,2-tetrafluoroetano	hasta 100	hasta 75 0 mg

B Inhaladores en Polvo Seco

Ejemplo 5 50/80 salmeterol/ipratropio

10

	Por cartucho o ampollita
Xinafoato de Salmeterol	72 6 microgramos
Bromuro de Ipratropio	80 microgramos
Lactosa Ph Eur	Hasta 12 5 mg o hasta 25 0 mg

15

Los ingredientes activos son micronizados y mezclados en volumen con la lactosa en las proporciones dadas anteriormente. La mezcla se llena en cápsulas de gelatina dura o cartuchos o en paquetes de ampollitas de doble hoja específicamente contruidos para ser administrados por un inhalador tal como un inhalador Rotahaler, Diskhaler o Diskus (cada uno de estos es una Marca Comercial de Glaxo Group Limited)

20

~~9/8~~

67

Se pueden usar métodos similares para las formulaciones de los Ejemplos 6 a 8

Ejemplo 6 50/120 salmeterol/ipratropio

5

	Por cartucho o ampollita
Xinafoato de Salmeterol	72 6 microgramos
Bromuro de Ipratropio	120 microgramos
Lactosa Ph Eur	Hasta 12 5 mg o hasta 25 0 mg

10

Ejemplo 7 50/160 salmeterol/ipratropio

15

	Por cartucho o ampollita
Xinafoato de Salmeterol	72 6 microgramos
Bromuro de Ipratropio	160 microgramos
Lactosa Ph Eur	Hasta 12 5 mg o hasta 25 0 mg

Ejemplo 8 50/320 salmeterol/ipratropio

20

	Por cartucho o ampollita
Xinafoato de Salmeterol	72 6 microgramos
Bromuro de Ipratropio	320 microgramos
Lactosa Ph Eur	Hasta 12 5 mg o hasta 25 0 mg

~~X~~

68

La aplicación de la cual esta descripción y reivindicaciones forman parte, puede usarse como una base para la prioridad con respecto de cualquier solicitud subsecuente Las reivindicaciones de tal solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de las características descritas aquí Las reivindicaciones pueden tomar la forma de composición, proceso, o reivindicaciones de uso y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones

15

20

22

69

REIVINDICACIONES

1 Una formulación farmacéutica que comprende salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
5 derivado fisiológicamente funcional del mismo e ipratropio o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes activos

10 2 Una formulación farmacéutica que comprende xinafoato de salmeterol y bromuro de ipratropio, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos

3 Una formulación farmacéutica de conformidad
15 con la reivindicación 1 o 2, la cual es adecuada para administración por inhalación

4 Un método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual está indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor
20 selectivo y/o agente anticolinérgico, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3

5 Un método de conformidad con la reivindicación
4, en donde la condición clínica es un padecimiento
asociado con la obstrucción reversible de las vías
respiratorias tales como asma, padecimiento pulmonar
5 obstructivo crónico (COPD), infección del tracto
respiratorio o padecimiento del tracto respiratorio
superior

10

15

20

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación
5 de salmeterol e ipratropio y el uso de tales formulaciones en medicina, particularmente en la profilaxis y tratamiento de padecimientos respiratorios

10

15

20



2/3956 72
INVESTOR IN PEOPLE

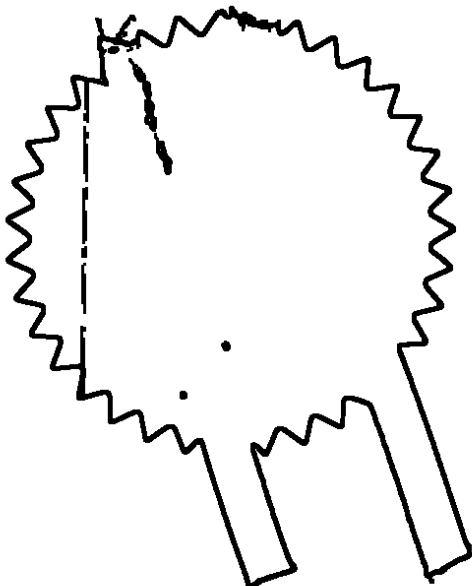
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p l c , plc, P L C or PLC

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules

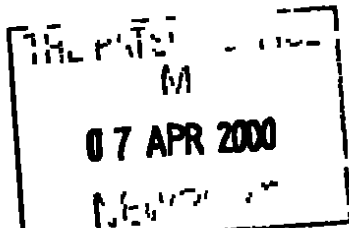


Signed *Ansrum*

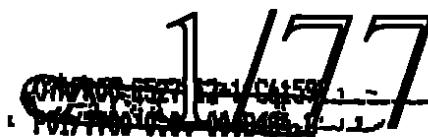
Dated 26 March 2001

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

Patents Act 1977
(Rule 16)



The
Patent
Office



Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1 Your Reference AH/PF3956

2 Patent application number 0008485.5
(The Patent office will fill in this part) 07 APR 2000

3 Full name address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD
MIDDLESEX
UB6 0NN
GB

8 Patents ADP number (if you know it) 473587063
If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation

4 Title of the invention GB
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

5 Name of your agent (if you know one) HUGH DAWSON
(SEE CONTINUATION SHEET)
"Address for service in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)"
GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 0NN, GB
Patents ADP number (if you know it) 6990327001

6 If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number

Country	Priority application number (if you know it)	Date of Filing (day / month / year)

7 If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8 Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? (Answer yes if
a) any applicant named in part 3 is not an inventor or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body
YES

See note (d))

9 Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form.

Patents Form 1/77

Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	1	/
Description	8	/
Claim(s)	1	/
Abstract	1	/
Drawing(s)	-	

W

10 If you are also filing any of the following state how many against each item

Priority Documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patent Form 9/77)

Request for substantive examination (Patent Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11 I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature HUGH DAWSON Date 6 APRIL 2000
AGENT FOR THE APPLICANTS12 Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom
Kim Allen
020-8966 5721

Warning

After an application for a patent has been filed the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore if you live in the United Kingdom Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given or any such direction has been received.

a) Notes

If you need help to fill in this form or you have any questions please contact the Patent Office on 0645 500505

b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.

c) If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form please continue on a separate sheet of paper and write see continuation sheet in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.

If you have answered Yes Patents Form 7/77 will need to be filed

d) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it

e) For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office

27

74

Additional Agents
(See Page 1 No 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I DOLTON
Hugh B DAWSON
Wendy Anne FILLER
Christiane Elizabeth FISHER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M H LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J TEUTEN
Rachel M THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

Pharmaceutical Compositions

The present invention is concerned with compositions containing a combination of salmeterol and ipratropium and the use of such compositions in medicine,
5 particularly in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases

GB 2 140 800 describes phenethanolamine compounds which are β_2 -adrenoreceptor agonists including 4-hydroxy- α^1 -[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]-amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylate (salmeterol xinafoate) which is now used clinically in the treatment of bronchial
10 asthma and related disorders

US 3,505,337 and US 3,681,500 describe ipratropium and its salts, such (endo,syn)-(+/-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-phenylpropoxy)-8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo[3 2 1]octane bromide (ipratropium bromide) and
15 pharmaceutical formulations thereof Ipratropium bromide is an anticholinergic agent, which is now used clinically in the treatment of bronchial asthma and related disorders

Although salmeterol xinafoate and ipratropium bromide are effective bronchodilators, the maximum duration of action is 12 hours and 6 hours respectively, hence twice daily or four times daily dosing is often required There is therefore a clinical need for bronchodilators having potent and selective action and having an advantageous profile of action
20

According to the present invention, there is provided a pharmaceutical formulation comprising salmeterol or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof and ipratropium or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients According to a preferred aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical formulation comprising salmeterol xinafoate and ipratropium bromide, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic
25 30

ingredients In the most preferred aspect, the above pharmaceutical formulations are suitable for administration by inhalation

It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred aspects of the invention described herein

As would be appreciated by the skilled person, salmeterol includes an asymmetric centre and ipratropium includes three asymmetric centres The present invention includes both (S) and (R) enantiomers of salmeterol either in substantially pure form or admixed in any proportions, as well as each isomer of ipratropium either in substantially pure form or admixed in any proportions The enantiomers of salmeterol have been described previously, for example, in EP0422889 and WO 99/13867 Various isomers of ipratropium are described in DE 4140861 and WO 97/05136

By the term "physiologically functional derivative" is meant a chemical derivative of salmeterol or ipratropium having the same physiological function as the free compound, for example, by being convertible in the body thereto According to the present invention, examples of physiologically functional derivatives include esters

Suitable salts according to the invention include those formed with both organic and inorganic acids Pharmaceutically acceptable acid addition salts include but are not limited to those formed from hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, citric, tartaric, phosphoric, lactic, pyruvic, acetic, trifluoroacetic, succinic, oxalic, fumaric, maleic, oxaloacetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, p-toluenesulphonic, benzenesulphonic, isethionic, and naphthalenecarboxylic, such as 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylic acids

Pharmaceutically acceptable esters of salmeterol or ipratropium may have a hydroxyl group converted to a C₁₋₈alkyl, aryl, aryl C₁₋₈ alkyl, or amino acid ester

As mentioned above, both salmeterol and ipratropium and their pharmaceutically acceptable salts, solvates, and physiologically functional derivatives have been described for use in the treatment of respiratory diseases Therefore,

formulations of salmeterol and ipratropium and their pharmaceutically acceptable salts, solvates, and physiologically functional derivatives have use in the prophylaxis and treatment of clinical conditions for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist and/or an anticholinergic agent is indicated. Such conditions include diseases associated with reversible airways obstruction such as asthma, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) (e.g. chronic and wheezy bronchitis, emphysema), respiratory tract infection and upper respiratory tract disease.

Accordingly, the present invention provides a method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a mammal, such as a human, for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist and/or anticholinergic agent is indicated, which comprises administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation comprising salmeterol or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof and ipratropium or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In a preferred aspect, there is provided such a method which comprises administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation comprising salmeterol xinafoate and ipratropium bromide, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. In particular, the present invention provides such a method for the prophylaxis or treatment of a disease associated with reversible airways obstruction such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), respiratory tract infection or upper respiratory tract disease.

The amount of salmeterol and ipratropium, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular compound, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated. As a monotherapy, salmeterol xinafoate is generally administered to adult humans by aerosol inhalation at a dose of 50mcg or 100mcg twice daily. As a monotherapy, ipratropium bromide is generally administered to adult humans by inhalation at a dose of from 20mcg to 80mcg three or four times daily.

Hereinafter, the term "active ingredients" means salmeterol or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, preferably salmeterol xinafoate, and ipratropium, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, preferably ipratropium bromide

Suitably, the pharmaceutical formulations which are suitable for inhalation according to the invention comprise the active ingredients in amounts such that each actuation provides therapeutically effective dose, for example, a dose of salmeterol of 10mcg to 150mcg, preferably 50mcg and a dose of ipratropium bromide of 10mcg to 400mcg, preferably 50mcg to 320mcg, more preferably, 80mcg to 160mcg. The pharmaceutical formulations according to the invention may further include other therapeutic agents for example anti-inflammatory agents such as corticosteroids or other β_2 -adrenoreceptor agonists (such as salbutamol, formoterol, fenoterol or terbutaline and salts thereof)

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), inhalation (including fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredients into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredients with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations for inhalation include powder compositions which will preferably contain lactose, and spray compositions which may be formulated, for example, as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised

packs, with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, 1,1,1,2-tetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. Suitable aerosol formulations include those described in EP 0372777 and WO93/11743. For suspension aerosols, the active ingredients should be micronised so as to permit inhalation of substantially all of the active ingredients into the lungs upon administration of the aerosol formulation, thus the active ingredients will have a particle size of less than 100 microns, desirably less than 20 microns, and preferably in the range 1 to 10 microns, for example, 1 to 5 microns.

Intranasal sprays may be formulated with aqueous or non-aqueous vehicles with the addition of agents such as thickening agents, buffer salts or acid or alkali to adjust the pH, isotonicity adjusting agents or anti-oxidants.

Capsules and cartridges or for example gelatin, or blisters or for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of the active ingredients and a suitable powder base such as lactose or starch. In this aspect, the active ingredients are suitably micronised so as to permit inhalation of substantially all of the active ingredients into the lungs upon administration of the dry powder formulation, thus the active ingredients will have a particle size of less than 100 microns, desirably less than 20 microns, and preferably in the range 1 to 10 microns.

Solutions for inhalation by nebulation may be formulated with an aqueous vehicle with the addition of agents such as acid or alkali, buffer salts, isotonicity adjusting agents or antimicrobials. They may be sterilised by filtration or heating in an autoclave, or presented as a non-sterile product.

Preferred unit dosage formulations are those containing a pharmaceutically effective dose, as hereinbefore recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient. Thus, in the case of formulations designed for delivery by metered dose pressurised aerosols, one actuation of the aerosol may deliver half of the therapeutically effective amount such that two actuations are necessary to deliver the therapeutically effective dose.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question. Furthermore, the claimed formulations include bioequivalents as defined by the US Food and Drugs Agency.

For a better understanding of the invention, the following Examples are given by way of illustration.

EXAMPLES

A. Metered Dose Inhalers

Example 1 25/40 salmeterol/ipratropium

	Per Inhaler %w/w	Per actuation
Salmeterol Xinafoate	0.05	36.3 microgram
Ipratropium Bromide	0.05	40 microgram
1,1,1,2-Tetrafluoroethane	to 100	to 75.0mg

The micronised active ingredients are weighed into an aluminium can, 1,1,1,2-tetrafluoroethane is then added from a vacuum flask and a metering valve is crimped into place.

Similar methods may be used for the formulations of Examples 2 to 4.

Example 2 25/60 salmeterol/ipratropium

	Per Inhaler %w/w	Per actuation
Salmeterol Xinafoate	0.05	36.3 microgram
Ipratropium Bromide	0.08	60 microgram
1,1,1,2-Tetrafluoroethane	to 100	to 75.0mg

Example 3 25/80 salmeterol/ipratropium

	Per Inhaler %w/w	Per actuation
Salmeterol Xinafoate	0.05	36.3 microgram
Ipratropium Bromide	0.11	80 microgram
1,1,1,2-Tetrafluoroethane	to 100	to 75.0mg

Example 4 25/160 salmeterol/ipratropium

	Per Inhaler %w/w	Per actuation
Salmeterol Xinafoate	0.05	36.3 microgram
Ipratropium Bromide	0.21	160 microgram
1,1,1,2-Tetrafluoroethane	to 100	to 75.0mg

B Dry Powder Inhalers

Example 5 50/80 salmeterol/ipratropium

	Per cartridge or blister
Salmeterol Xinafoate	72.6 microgram
Ipratropium Bromide	80 microgram
Lactose Ph. Eur	to 12.5mg or to 25.0mg

The active ingredients are micronised and bulk blended with the lactose in the proportions given above. The blend is filled into hard gelatin capsules or cartridges or in specifically constructed double foil blister packs to be administered by an inhaler such as a Rotahaler, Diskhaler, or Diskus inhaler (each of these being a Trademark of Glaxo Group Limited)

Similar methods may be used for the formulations of Examples 6 to 8

Example 6 50/120 salmeterol/ipratropium

	Per cartridge or blister
Salmeterol Xinafoate	72.6 microgram



8

Ipratropium Bromide	120 microgram
Lactose Ph Eur	to 12.5mg or to 25.0mg

Example 7 50/160 salmeterol/ipratropium

	Per cartridge or blister
Salmeterol Xinafoate	72.6 microgram
Ipratropium Bromide	160 microgram
Lactose Ph Eur	to 12.5mg or to 25.0mg



5 Example 8 50/320 salmeterol/ipratropium

	Per cartridge or blister
Salmeterol Xinafoate	72.6 microgram
Ipratropium Bromide	320 microgram
Lactose Ph Eur	to 12.5mg or to 25.0mg

10

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims



Claims

- 1 A pharmaceutical formulation comprising salmeterol or a
pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional
derivative thereof and ipratropium or a pharmaceutically acceptable
salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or
more other therapeutic ingredients
- 2 A pharmaceutical formulation comprising salmeterol xinafoate and
ipratropium bromide, and a pharmaceutically acceptable carrier or
excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients
- 3 A pharmaceutical formulation according to claim 1 or 2 which is suitable
for administration by inhalation
- 4 A method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a
mammal, such as a human, for which a selective β_2 -adrenoreceptor
agonist and/or anticholinergic agent is indicated, which comprises
administration of a therapeutically effective amount of a pharmaceutical
formulation according to any one of claims 1 to 3
- 5 A method according to claim 4 wherein the clinical condition is a disease
associated with reversible airways obstruction such as asthma, chronic
obstructive pulmonary disease (COPD), respiratory tract infection or
upper respiratory tract disease

ABSTRACT

5 The present invention is concerned with pharmaceutical formulations comprising a combination of salmeterol and ipratropium and the use of such formulations in medicine, particularly in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases



2do EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 88

Radicación no 01-26726

Concepto Técnico no 1834

Clasificación Internacional de Patentes A 61K 9/72

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención.

SI [✓] NO []

Contiene un resumen de la invención (Art.26-e)

SI [✓] NO []

Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d)

SI [✓] NO []

Contiene la descripción de la invención (Art.26-b)

SI [✓] NO []

NO ES APLICABLE [] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)

SI [✓] NO []

Contiene una o más reivindicaciones (Art.26-c)

SI [] NO []

NO ES APLICABLE [✓] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26- h)

SI [] NO []

NO ES APLICABLE [✓] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-I)

SI [] NO [✓]

La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J)

SI [✓] NO []

La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI [✓] NO []

CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI [✓] NO [✓] ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202048

Bogotá D C., 11 de Diciembre de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax. 281 31 25 e-mail: info@aic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Folio 84

2020
Bogotá DC

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado

REFERENCIA.	Radicación No	01-26726
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2338
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 26 DIC 2002


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

202048

526