



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 04-21036
54. **TÍTULO** Uso de compuestos en un inhalador
de polvo seco
51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** AGIK 31/437, AGIP 11/00
71. **SOLICITANTE** PFIZER INC.
- DOMICILIO** 235 East 42nd Street, New York, NY
10017, Estados Unidos de América.
74. **APODERADO** Carlos B. Olarte
22. **BOGOTÁ, D. C.,** 09. Marzo, 2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

4 021036 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
ubicación : 04021036 00000000 Folios: 84
Fecha (GND): 2004-03-09 08:57:32
Unidad : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ubicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MICHAEL JOHN HUMPHREY, PAUL ROBERT MILLER, MICHAEL TREVOR SHEPHERD.

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent, CR13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/03599

Fecha Septiembre 2, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/022275

Fecha Marzo 20, 2003

⑥

Título (54)

USO DE COMPUESTOS EN UN INHALADOR DE POLVO SECO.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/437, A61P 11/00

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Septiembre 12, 2001

(31) Número de Solicitud

0122031.8

⑨

Comprobante de pago No. 12.958

Fecha 19-02-04

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

10

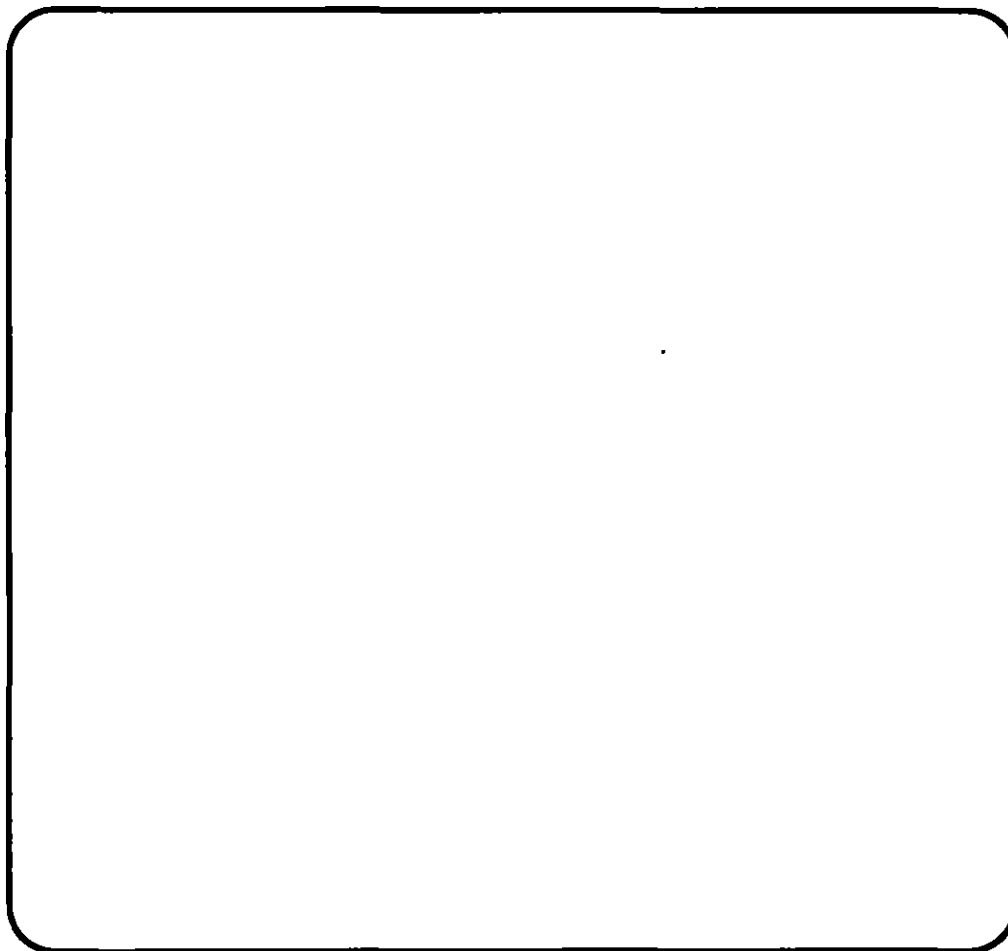
ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Bta T.P. 74.295

M

NIT : 800176089-2

SOLICITUDISTIA Y (CÓMULA)

Radicacion : 04021016 00000000

folio: 4

Fecha (MPS): 2004-02-09 08:57:32

Tramite : 011 PCI-PATENT 3/9 FASE NAC(411 MPS-MIN)

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,956
FECHA : FEBRERO 19 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

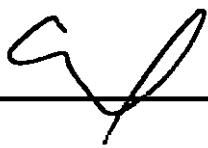
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13394217	16/02/2004	3,302,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

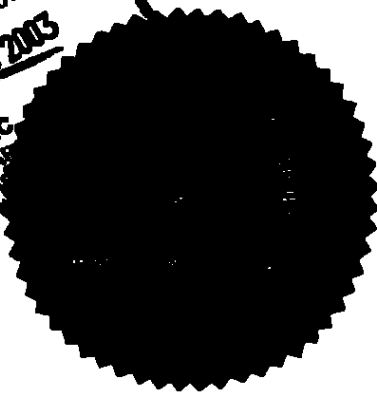
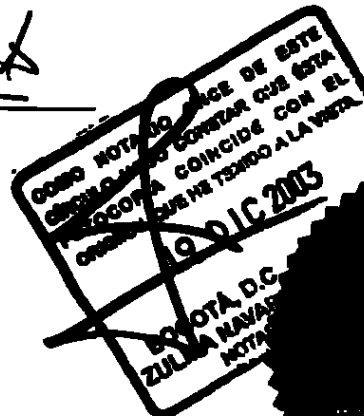
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

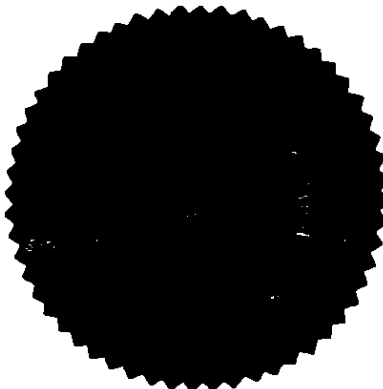
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *14th* Day Of *July*
2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
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/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
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 **G210434**

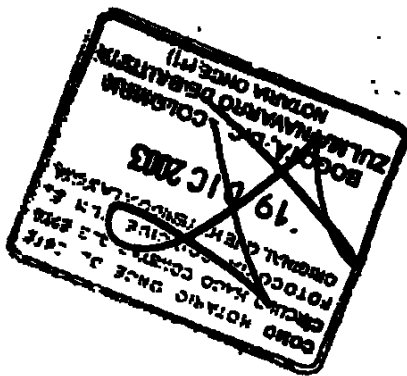
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bowden



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



Traducción ficial No. 04-046

Efectuada el día 9 de febrero de 2004 de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN

PCS22028AAJR

-CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER LIMITED**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes de Inglaterra, domiciliada en el Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil Mejora en **UTILIZACIÓN DE COMPUESTOS EN UN INHALADOR DE POLVO SECO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER LIMITED** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra,

María del Pilar Iglesias
TRANSCRIPTA
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

(Fdo) Michael John HUMPHREY, en Sandwich, Kent, Inglaterra,
el 24 de mayo de 2002.

(Fdo.) Paul Robert MILLER, en Sandwich, Kent, Inglaterra, el
24 de mayo de 2002.

(Fdo.) Michael Trevor SHEPHERD, en Sandwich, Kent, Inglaterra,
el 24 de mayo de 2002.

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham
en Surrey a los 30 días del mes de mayo de 2002.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2. Fue firmado por K. Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certificó

5. En Londres

6. El 31 de mayo de 2002

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. Bajo el Número **H032240**

**Oficio del Poder Judicial
TRANSCRIPCION E
AUTENTICACION
Diplomático Pa. de la Mancomunidad**

9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad

10. Firmado por J. Garbrah, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Marta del Pilar Iglesias
Marta del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá

Marta del Pilar Iglesias
Marta del Pilar Iglesias
C. C. 41 339 183 de Bogotá
Intérprete Oficial según Resolución No. 819 del
15 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

21

Traducción oficial No. 04-045

Efectuada el día 9 de febrero de 2004 de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN

PCS22028AAJR

-CO-1X

Por contraprestación onerosa recibida por mi de **PFIZER, INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en el 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendo y cedo a la mencionada **PFIZER, INC.**, todo mi derecho, título e interés en mi invento para una nueva y útil Mejora en **UTILIZACIÓN DE COMPUESTOS EN UN INHALADOR DE POLVO SECO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizo y solicito al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER, INC** de conformidad con esta Cesión.

María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra,

(Fdo) David J. Wood, en Sandwich, Kent, Inglaterra, el 24 de mayo de 2002, Director Ejecutivo del Departamento de Patentes del Reino Unido.

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham en Surrey a los 30 días del mes de mayo de 2002.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por K. Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Londres 6. El 31 de mayo de 2002
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su
Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número **H032238**

Notario del Reino Unido
Notario Público
Notario del Reino Unido
Notario del Reino Unido

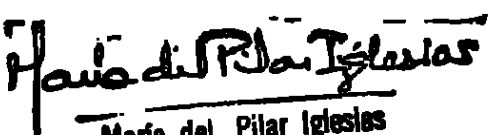
12

9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad

10. Firmado por J. Garbrah, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


María del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá


María del Pilar Iglesias
C. C 41.339 183 de Bogotá
Intérprete Oficial según Resolución No. 819 del
15 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

USE OF COMPOUNDS IN A DRY POWDER INHALER

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

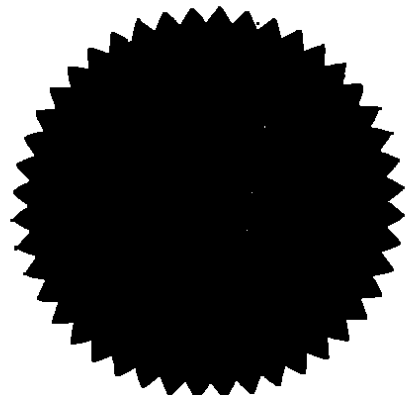
PFIZER LIMITED

D.J. Wood
Sandwich, Kent, England. *24* May 2002 - DAVID J. WOOD, EXECUTIVE DIRECTOR, UK PATENT DEPARTMENT

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *30th* *May* 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

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

14

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
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/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 31 May 2002
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 **H032238**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



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

17
15

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in USE OF COMPOUNDS IN A DRY POWDER INHALER so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

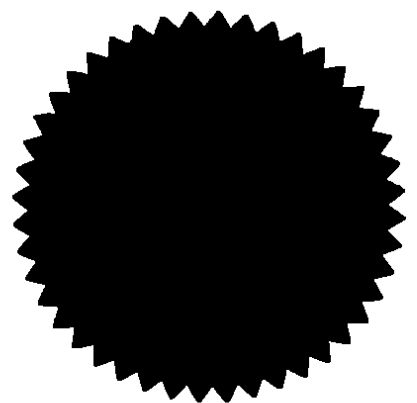
Michael John Humphrey
Sandwich, Kent, England. 24 May 2002 - Michael John HUMPHREY

Paul Robert Miller
Sandwich, Kent, England. 24 May 2002 - Paul Robert MILLER

Michael Trevor Shepherd
Sandwich, Kent, England. 24 May 2002 - Michael Trevor SHEPHERD



EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 30th Day Of May 2002
Kenneth Greenwood
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

16

(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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
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/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 31 May 2002
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 **H032240**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/022275 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/437,
9/14, 9/72, A61P 11/00, 11/06

[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB02/03599

(74) Agents: RUDDOCK, Keith, S. et al.; Pfizer Limited,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(22) International Filing Date:
2 September 2002 (02.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0122031.8 12 September 2001 (12.09.2001) GB

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, **CO**, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for GB only*): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Rurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except GB, US*):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HUMPHREY,
Michael, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). MILLER, Paul, Robert [GB/GB]; Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB). SHEPHERD, Michael, Trevor

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHALATION COMPOSITIONS COMPRISING TRICYCLIC 5,6-DIHYDRO-9H-PYRAZOLO (3,4-C)-1,2,4-TRIAZOLO (4,3-ALPHA) PYRIDINES

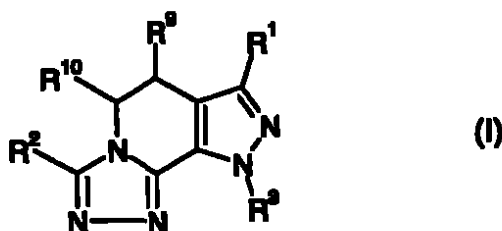
(57) Abstract: The present invention relates to an inhaled formulation comprising a compound selected from a particular class of 5,6-dihydro-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridines which is capable of delivering the compound as fine, solid particles to the lung and the use of such a formulation in the treatment of certain diseases such as respiratory diseases. By the use of such formulations, it is possible to eliminate the unwanted cough response associated with the use of these compounds in solution metered dose inhalers, which response can prevent the administration of a therapeutically effective dose and, in the long term, undermine patient compliance.

WO 03/022275 A1

INHALATION COMPOSITIONS COMPRISING TRICYCLIC 5,6-DIHYDRO-9H-PYRAZOLO (3,4-C)-1,2,4-TRIAZOLO (4,3- α) PYRIDINES.

The present invention relates to an inhaled formulation, comprising a compound selected from a particular class of 5,6-dihydro-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridines, which is capable of delivering the compound as fine, solid particles to the lung and the use of such a formulation in the treatment of certain diseases such as respiratory diseases.

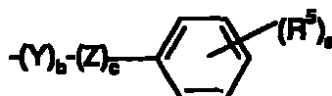
The compounds that are useful in the invention are the compounds of the formula (I)



and the pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein

R^1 is hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, (C₂-C₄)alkenyl, phenyl, dimethylamino, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyl or (C₁-C₈)acyl wherein the alkyl, phenyl or alkenyl groups may be substituted with up to two hydroxy, (C₁-C₃)alkyl, or trifluoromethyl groups, or up to three halogens;

R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₁₄)alkyl, (C₁-C₇)alkoxy(C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₁₄)alkenyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₂)alkyl, a saturated or unsaturated (C₄-C₇)heterocyclic(CH₂)_n group wherein n is 0, 1 or 2, containing as the heteroatom one or two of the group consisting of oxygen, sulphur, sulphonyl, nitrogen and NR⁴ wherein R⁴ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; or a group of the formula



wherein a is an integer from 1 to 5; b and c are 0 or 1; R⁵ is hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)cycloalkoxy, halogen, trifluoromethyl, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ or SO₂NR⁶R⁷ wherein R⁶ and R⁷ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; wherein Z is oxygen, sulphur, SO₂, CO or NR⁸ wherein R⁸ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; and Y is (C₁-C₆)alkylene or (C₂-C₆)alkenyl optionally substituted with up to two (C₁-C₇)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl groups; wherein each of the alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl or heterocyclic groups may be substituted with one to fourteen of the group consisting of (C₁-C₂)alkyl, trifluoromethyl or halogen; and

R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl and (C₆-C₁₀)aryloxy.

15

These compounds, which are selective PDE4 inhibitors, are described in International Patent Application WO-A-96/39408. Conditions which may be treated by inhalation of the tricyclic 5,6-dihydro-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridines described therein include respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive airways disease (COAD, also known as chronic obstructive pulmonary disease (COPD)).

20

The aforementioned application refers to the optimum therapeutic dose for the compounds described therein as generally in the range of from 0.1 to 400mg daily for an average adult patient. It is indicated that a dosage for inhaler administration is generally formulated as a 0.1 to 1% (w/v) solution. Although not stated, a typical dosage form for the administration of such a solution would be a metered dose inhaler (MDI).

25

On the basis of multiple dose patient studies using a solution MDI (administered via a 'spacer') to administer small amounts of said compounds at frequent intervals throughout the day, it has been calculated that a daily inhaled dose of up to 3mg of active compound would be efficacious in the treatment of both asthma and COAD. However, attempts to administer such a quantity by solution MDI

30

using a more reasonable number of doses, typically not more than four per day, invariably produced an immediate cough response in most subjects. Cough severity varied but during the course of the treatment some asthma patients developed worsening of symptoms which was associated with more severe cough responses. Cough responses can prevent the drug being taken on board in a quantity sufficient for the desired therapeutic effect and, perhaps most importantly, have serious consequences for patient compliance.

It has been surprisingly found that when the active compound is administered in the form of fine, solid particles, specifically using a dry powder inhaler, subjects manifest little or no cough response at doses which caused cough with the solution MDI. Subjects are able to accept the full therapeutic dose of active compound or a significant proportion thereof in a reasonable, i.e. patient-compliant, number of doses (typically not more than four per day). This is unexpected since the cough response would normally be associated with the compounds *per se* and a powder or suspension formulation is potentially irritant.

Thus, the present invention provides an inhaled formulation comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above, characterised in that the formulation is capable of delivering the compound as fine, solid particles to the lung.

Further, the present invention provides the use of such an inhaled formulation in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease treatable by the inhibition of PDE4, particularly a respiratory disease such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

Further, the present invention provides a method of treatment of a disease treatable by the inhibition of PDE4, particularly a respiratory disease such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, comprising the administration of such an inhaled formulation to a mammal.

Preferred compounds for use in the invention have an aqueous solubility at physiological pH of less than 0.15mg/ml. Compounds having an aqueous

solubility of less than 0.05mg/ml are especially preferred. For the purposes of the invention, "physiological pH" is defined as a pH of from 6.0 to 8.0. Solubility may be measured by diluting a weighed amount of test compound with a suitable pH buffer, shaking the mixture for 24 hours, filtering the mixture and measuring the saturated solubility of the filtrate using LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry).

Preferred compounds of the formula (I) include those wherein each of the alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl and heterocyclic groups may be substituted with 1 to 5 of the group consisting of (C₁-C₂)alkyl, trifluoromethyl and hydrogen.

Preferably, R¹ is methyl, ethyl or isopropyl.

Preferably, R² is (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₂)alkyl or phenyl optionally substituted with 1 or 2 of the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkenyl, (C₁-C₅)alkoxy, halogen, trifluoromethyl, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ or SO₂NR⁶R⁷ wherein R⁶ and R⁷ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl.

Preferred individual compounds of the formula (I) are:

9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-phenyl-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(furan-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-pyridyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(4-pyridyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(3-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

3-benzyl-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-propyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 3,9-dicyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 5 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(1-methylcyclohex-1-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 3-(tert-butyl)-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 10 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-methylphenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-methoxyphenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 15 3-(2-chlorophenyl)-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-iodophenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-trifluoromethylphenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine; and
- 20 5,6-dihydro-7-ethyl-9-(4-fluorophenyl)-3-(1-methylcyclohex-1-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- and the pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 25 Particularly preferred compounds of the formula (I) are 3-(tert-butyl)-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine and 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Most preferred are 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, especially the free base.

- 5 For the purposes of the present invention, 'fine', solid drug particles may be taken to be those which are less than 20 micrometers in diameter. Preferably, the powdered drug used will have a particle size range wherein 90% of particles are less than 10 micrometers in diameter and 50% of particles are less than 5 micrometers in diameter. Even more preferably, the powdered drug used will
- 10 have a particle size range wherein 90% of particles are less than 6 micrometers in diameter and 50% of particles are less than 3 micrometers in diameter. Most preferably, the powdered drug used will have a particle size range wherein 95% of particles are less than 5 micrometers in diameter and 50% of particles are less than 2.5 micrometers in diameter.

- 15 A suitable particle size distribution may be obtained by micronising (milling) the bulk drug substance or by particle engineering. Examples of particle engineering are super critical fluid crystallisation and the preparation of microspheres (e.g. by spray drying).

- 20 Devices which are capable of delivering fine, solid particles produced by the techniques outlined above to the lung of a patient include dry powder inhalers, suspension metered dose inhalers, suspension nebulisers and suspension atomisers. Dry powder inhalers are preferred. Suitable dry powder inhalers for
- 25 use in the invention include capsule devices such as Spinhaler (trade mark), Rotahaler (trade mark), Handihaler (trade mark), Aerohaler (trade mark), Eclipse (trade mark), Turbospin (trade mark) and the Flowcaps (trade mark) inhaler. Other suitable dry powder inhalers for use in the invention include multidose inhalers such as Accuhaler (trade mark), Turbuhaler (trade mark), Ultrahaler
- 30 (trade mark), Diskhaler (trade mark), Novoliser (trade mark), Easyhaler (trade mark), Talfun (trade mark), Clickhaler (trade mark), Twisthaler (trade mark) and Aspirair (trade mark).

The compounds of the formula (I) can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the chosen means of inhalation and standard pharmaceutical practice.

5

In the case of an aerosol suspension spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomiser (e.g. an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist) or nebuliser a suitable propellant may be used such as e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide, a further perfluorinated hydrocarbon such as Perflubron (trade mark) or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The drug will be dispersed in a suitable agent such as water or aqueous ethanol. A lubricant such as sorbitan trioleate may also be included.

Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler may be formulated to contain a powder mix of a compound of the formula (I), a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, trehalose or magnesium stearate. For the purposes of the present invention, a preferred dry powder formulation consists of a dry powder blend of the compound of the formula (I), or salt thereof, and lactose (preferably as lactose monohydrate). The lactose should be of sufficiently fine grade that 90% of the lactose particles are less than 1000 micrometers in diameter and 50% of the lactose particles are less than 500 micrometers in diameter. Preferably, 90% of the lactose particles are less than 300 micrometers in diameter and 50% of the lactose particles are less than 100 micrometers in diameter. Most preferably, 90% of the lactose particles are less than from 100 to 200 micrometers in diameter, 50% of the lactose particles are less than from 40 to 70 micrometers in diameter and 10% of the lactose particles are less than 10 micrometers in diameter. Drug loading may vary from 0.1 to 100% w/w of the dry powder blend and is preferably from 5 to 100% w/w, most preferably from 5-40% w/w.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 10000 µg of a compound of the formula (I) for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1µg to 20mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

A further method of delivering fine, solid particles of drug to the lung is use of microspheres comprising poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) wherein such microspheres are generated *in situ* after delivery from a solution metered dose inhaler.

The fine, solid particles of drug to be delivered according to the invention may optionally be delivered in the form of liposomes to modify their release characteristics.

The formulations of the present invention may comprise one or more further pharmacologically active agents including:

- (a) an A2a agonist such as one of the compounds generally and specifically disclosed in WO-A-00/23457, WO-A-00/77018, WO-A-01/27131, WO-A-01/27130, WO-A-01/60835, WO-A-02/00676 and WO-A-01/94368, preferably 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-[[[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino]carbonyl]amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (b) an anticholinergic agent, such as a tiotropium, ipratropium or oxitropium salt or a solvate thereof;
- (c) a β2 adrenergic receptor agonist such as salmeterol or formoterol or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (d) a corticosteroid; or

(e) a dopamine D2 receptor agonist.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

5

Examples

In each of Examples 1 to 3, the lactose monohydrate particle size distribution was 90% less than 190 micrometers in diameter, 50% less than 55 micrometers in diameter and 10% less than 6 micrometers in diameter and the drug particle size distribution was 90% less than 5.8 micrometers in diameter, 50% less than 2.9 micrometers in diameter and 10% less than 1.0 micrometers in diameter.

10

Example 1 - Dry powder Inhaler capsule (0.5mg)

15

A mixture of 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine (0.5mg, micronised by spiral air-jet milling) and lactose monohydrate (9.5mg, Pharmatose 150M (DMV) Ph.Eur) were blended by hand and filled into a size 3 opaque white capsule shell (supplied by Capsugel, product code 1505).

20

Example 2 - Dry powder Inhaler capsule (1mg)

A mixture of 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine (1.0mg, micronised by spiral air-jet milling) and lactose monohydrate (19mg, Pharmatose 150M (DMV) Ph.Eur) were blended by hand and filled into a size 3 opaque white capsule shell (supplied by Capsugel, product code 1505).

25

Example 3 - Dry powder Inhaler capsule (2mg)

30

A mixture of 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine (2.0mg, micronised by spiral air-jet milling) and lactose monohydrate (38mg, Pharmatose 150M (DMV) Ph.Eur) were blended by

hand and filled into a size 3 opaque white capsule shell (supplied by Capsugel, product code 1505).

Example 4 - Dry powder Inhaler

5

The capsules manufactured in accordance with Examples 1 to 3 were loaded into a monodose inhaler (supplied by Plastipe SpA) for administration to human subjects.

10 Example 5 - Clinical data

The formulations of Examples 1 to 3 were tested for tolerance and safety in a clinical trial using healthy volunteers. Volunteers were dosed using a dry powder inhaler, as described in Example 4, with capsules containing the 0.5mg, 1mg and 2mg doses of Examples 1, 2 and 3, respectively, or with placebo capsules containing only lactose. A dose escalation was used and any coughs were assessed as to their number, severity, duration and quality. Some of the results are shown in Table 1.

20 Table 1 - Cough toleration

Dose	Percentage of subjects coughing in the first 5 minutes following dosing	
	Placebo (dry powder)	Active (dry powder)
1 x 0.5mg	-	0 (0/8)
2 x 0.5mg	-	11 (1/9)
1 x 1mg	0 (0/6)	22 (2/9)
2 x 1mg	0 (0/6)	22 (2/9)
1 x 2mg	0 (0/3)	33 (3/9)
2 x 2mg	0 (0/3)	11 (1/9)
3 x 2mg	0 (0/3)	29 (2/7)

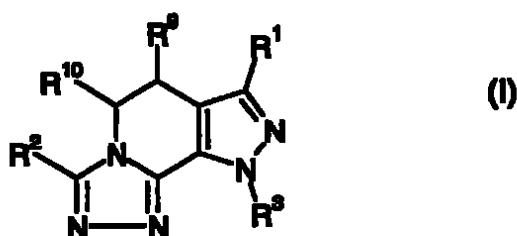
When a dose equivalent to the 1 x 0.5 mg dry powder dose is administered via a solution MDI, approximately 80-100% of subjects experience cough in the first 5

minutes following dosing. Not only is the percentage of cough greatly reduced by use of the dry powder inhaler as compared with the solution metered dose inhaler but the severity of those coughs is also greatly reduced. Furthermore, with the dry powder inhaler the incidence of cough remains acceptable at doses in the

5 therapeutic range.

Claims

1. An inhaled formulation comprising a compound of the formula (I)



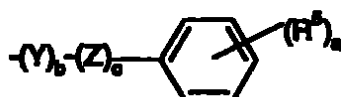
- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

R^1 is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_2-C_4) alkenyl, phenyl, dimethylamino, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl (C_1-C_3) alkyl or (C_1-C_6) acyl wherein the alkyl, phenyl or alkenyl groups may be substituted with up to two hydroxy, (C_1-C_3) alkyl, or trifluoromethyl groups, or up to three halogens;

15

R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{14}) alkyl, (C_1-C_7) alkoxy (C_1-C_7) alkyl, (C_2-C_{14}) alkenyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_2) alkyl, a saturated or unsaturated (C_4-C_7) heterocyclic $(CH_2)_n$ group wherein n is 0, 1 or 2, containing as the heteroatom one or two of the group consisting of oxygen, sulphur, sulphonyl, nitrogen and NR^4 wherein R^4 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; or a group of the formula

20



wherein a is an integer from 1 to 5; b and c are 0 or 1; R^5 is hydrogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_6) cycloalkoxy, halogen, trifluoromethyl, CO_2R^6 , $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NO_2 or $SO_2NR^6R^7$ wherein R^6 and R^7 are each independently hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; wherein Z is oxygen, sulphur, SO_2 , CO or NR^8 wherein R^8 is

30

hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; and Y is (C₁-C₈)alkylene or (C₂-C₈)alkenyl optionally substituted with up to two (C₁-C₇)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl groups; wherein each of the alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl or heterocyclic groups may be substituted with one to fourteen, of the group consisting of (C₁-C₂)alkyl, trifluoromethyl or halogen; and

R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl and (C₆-C₁₀)aryloxy;

characterised in that the formulation is capable of delivering the compound as fine, solid particles to the lung.

2. An inhaled formulation according to claim 1 wherein each of the alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl and heterocyclic groups may be substituted with 1 to 5 of the group consisting of (C₁-C₂)alkyl, trifluoromethyl and hydrogen.
3. An inhaled formulation according to claim 1 or claim 2 wherein R¹ is methyl, ethyl or isopropyl.
4. An inhaled formulation according to any preceding claim wherein R³ is (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₂)alkyl or phenyl optionally substituted with 1 or 2 of the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₁-C₃)alkoxy, halogen, trifluoromethyl, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ or SO₂NR⁶R⁷ wherein R⁶ and R⁷ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl.
5. An inhaled formulation according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is selected from:
8-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-phenyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3-α]pyridine;

- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(furan-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-pyridyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 5 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(4-pyridyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(3-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 10 3-benzyl-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-propyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 3,9-dicyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 15 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(1-methylcyclohex-1-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 3-(*tert*-butyl)-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-methylphenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 20 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-methoxyphenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 25 3-(2-chlorophenyl)-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-iodophenyl)-9H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyridine;

9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-trifluoromethylphenyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine; and
5,6-dihydro-7-ethyl-9-(4-fluorophenyl)-3-(1-methylcyclohex-1-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine;
5 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. An inhaled formulation according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is 3-(*tert*-butyl)-9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine.
- 10 7. An inhaled formulation according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(thien-2-yl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine.
- 15 8. An inhaled formulation according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) has an aqueous solubility at physiological pH of less than 0.15mg/ml.
- 20 9. An inhaled formulation according to claim 8 wherein the compound of the formula (I) has an aqueous solubility at physiological pH of less than 0.05mg/ml.
- 25 10. An inhaled formulation according to any one of the preceding claims wherein the fine, solid drug particles have a size distribution of 90% less than 10 micrometers in diameter and 50% less than 5 micrometers in diameter.
- 30 11. An inhaled formulation according to claim 10 wherein the fine, solid drug particles have a size distribution of 90% less than 6 micrometers in diameter and 50% less than 3 micrometers in diameter.
12. An inhaled formulation according to any one of the preceding claims wherein the fine, solid particles are delivered to the lung by a dry powder inhaler.

13. An inhaled formulation according to claim 12 wherein the dry powder blend comprises lactose, preferably in its monohydrated form.
- 5 14. An inhaled formulation according to any one of claims 1 to 11 wherein the fine, solid particles are delivered by a suspension metered dose inhaler, a suspension atomiser or a suspension nebuliser.
- 10 15. An inhaled formulation according to any one of claims 1 to 11 wherein the fine, solid particles consist of microspheres, said microspheres comprising poly(D,L-lactic-co-glycolic acid).
- 15 16. An inhaled formulation according to any preceding claim for use as a medicament.
17. The use of an inhaled formulation according to any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease treatable by the inhibition of PDE4.
- 20 18. The use according to claim 17, wherein the disease is a respiratory disease.
19. The use according to claim 18 wherein the respiratory disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.
- 25 20. A method of treatment of a disease treatable by the inhibition of PDE4 comprising the administration of an inhaled formulation according to any one of claims 1 to 15 to a mammal.
- 30 21. A method of treatment according to claim 20 wherein the disease is a respiratory disease.
22. A method of treatment according to claim 21 wherein the respiratory disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

26

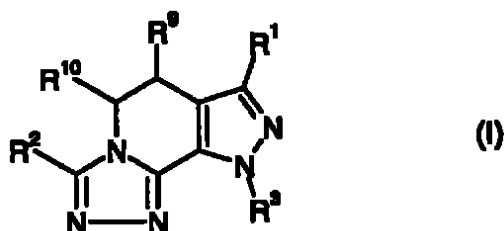
23. The use of a compound of the formula (I), as defined in claim 1, having an aqueous solubility at physiological pH of less than 0.15mg/ml in the manufacture of a medicament for administration by inhalation, characterised in that said medicament is in the form of a dry powder inhaler or other device capable of delivering low solubility particles.
24. Use according to Claim 23 wherein said medicament is in the form of a device other than a dry powder inhaler which is capable of delivering low solubility particles, which device is a suspension metered dose inhaler or a device capable of delivering liposomes, micronised/engineered particles, or microspheres.
25. Use according to Claim 24 wherein said device is a device capable of delivering microspheres, which microspheres comprise poly(D,L-lactic-co-glycolic acid).
26. A dry powder inhaler containing a compound of formula (I) as described in Claim 23.
27. A device other than a dry powder inhaler which is capable of delivering low solubility particles, which device contains a compound of formula (I) as described in Claim 23.

2727

USO DE COMPUESTOS EN UN INHALADOR DE POLVO SECO

La presente invención se refiere a una formulación de de inhalación, que comprende un compuesto seleccionado entre una clase particular de 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-
5 triazolo[4,3-a]piridinas, que es capaz de liberar el compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón, y al uso de tal formulación en el tratamiento de ciertas enfermedades tales como las enfermedades respiratorias.

Los compuestos que son útiles en la invención son los
10 compuestos de fórmula (I)



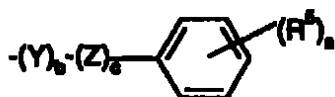
15

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₄), fenilo, dimetilamino, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil
20 (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₃) o acilo (C₁-C₆), pudiendo estar los grupos alquilo, fenilo o alquenilo sustituidos con hasta dos grupos hidroxí, alquilo (C₁-C₃) o trifluorometilo, o hasta tres halógenos;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el
25 grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₄), alcoxi (C₁-

C₇)-alquilo (C₁-C₇), alquenido (C₂-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₂), un grupo heterociclilo (C₄-C₇)-(CH₂)_n, saturado o insaturado, siendo n 0, 1 ó 2, que contiene como heteroátomo uno o dos miembros del grupo
 5 compuesto por oxígeno, azufre, sulfonilo, nitrógeno y NR⁴, siendo R⁴ hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); o un grupo de fórmula



10 en la que a es un número entero de 1 a 5; b y c son 0 ó 1; R⁵ es hidrógeno, hidroxí, alquilo (C₁-C₃), alquenido (C₂-C₃), alcoxi (C₁-C₃), cicloalcoxi (C₃-C₆), halógeno, trifluorometilo, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ o SO₂NR⁶R⁷, siendo cada uno de R⁶ y R⁷ independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); en la que Z
 15 es oxígeno, azufre, SO₂, CO o NR⁸, siendo R⁸ hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); y siendo Y alquileno (C₁-C₃) o alquenido (C₂-C₆) sustituido opcionalmente con hasta dos grupos alquilo (C₁-C₇) o cicloalquilo (C₃-C₇); pudiendo estar cada uno de los grupos alquilo, alquenido, cicloalquilo, alcoxialquilo o
 20 heterociclilo sustituido con uno a catorce miembros del grupo compuesto por alquilo (C₁-C₂), trifluorometilo o halógeno; y cada uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y ariloxi (C₆-C₁₀).

25 Estos compuestos, que son inhibidores selectivos de

629

PDE4, se describen en la Solicitud de Patente Internacional WO-A-96/39408. Las afecciones que pueden tratarse por inhalación de las 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinas tricíclicas descritas en este documento incluyen enfermedades respiratorias tales como asma y enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias (COAD, también conocida como enfermedad pulmonar crónica obstructiva (COPD)).

La solicitud mencionada anteriormente se refiere a la dosis terapéutica óptima para los compuestos descritos en este documento como una dosis generalmente en el intervalo de 0,1 a 400 mg al día para un paciente adulto medio. Se indica que una dosis para la administración en un inhalador se formula generalmente como una solución del 0,1 al 1% (p/v). Aunque no se indica, una forma de dosificación típica para la administración de tal solución sería un inhalador de dosis medida (MDI).

Basándose en estudios de pacientes sometidos a múltiples dosis usando un MDI de una solución (administrada por medio de una "pieza de separación") para administrar pequeñas cantidades de dichos compuestos a intervalos frecuentes a lo largo del día, se ha calculado que para el tratamiento tanto del asma como de la COAD sería eficaz una dosis inhalada diaria de hasta 3 mg de compuesto activo. Sin embargo, los intentos de administrar tal cantidad por medio de un MDI de

solución usando un número más razonable de dosis, típicamente no más de cuatro al día, invariablemente produjeron una respuesta inmediata de tos en la mayoría de los sujetos. La gravedad de la tos fue variable, pero durante el transcurso del tratamiento, algunos pacientes con asma sufrieron un agravamiento de los síntomas el cual fue asociado con las respuestas de tos más severas. Las respuestas de tos pueden impedir que el fármaco se tome en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado y, quizás, lo que es más importante, tener consecuencias graves en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Sorprendentemente, se ha descubierto que cuando el compuesto activo se administra en forma de partículas sólidas finas, específicamente usando un inhalador de polvo seco, los sujetos manifiestan una respuesta de tos pequeña o nula a dosis que producían tos con el MDI de solución. Los sujetos son capaces de aceptar la dosis terapéutica completa de compuesto activo o una proporción significativa del mismo en un número de dosis razonable, es decir, aceptable por el paciente (típicamente no mayor de cuatro al día). Esto es inesperado, ya que la respuesta de tos normalmente está asociada con los compuestos *per se* y una formulación en polvo o en suspensión es potencialmente irritante.

De esta manera, la presente invención proporciona una formulación de inhalación que comprende un compuesto de

1
2 3

fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, caracterizada porque la formulación es capaz de liberar el compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón.

5 Además, la presente invención proporciona el uso de tal formulación de inhalación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable por la inhibición de PDE4, particularmente una enfermedad respiratoria tal como asma o enfermedad pulmonar crónica
10 obstruictiva.

 Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad tratable por la inhibición de PDE4, particularmente una enfermedad respiratoria tal como asma o enfermedad pulmonar obstruictiva
15 crónica, que comprende la administración de una formulación de inhalación a un mamífero.

 Los compuestos preferidos para uso en la invención tienen una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,15 mg/ml. Se prefieren especialmente los compuestos que tienen
20 una solubilidad en agua menor de 0,05 mg/ml. Para los fines de la invención, "pH fisiológico" se define como un pH de 6,0 a 8,0. La solubilidad puede medirse diluyendo una cantidad pesada de un compuesto de ensayo con un tampón de pH adecuado, agitando la mezcla durante 24 horas, filtrando la
25 mezcla y midiendo la solubilidad saturada del filtrado usando

CL-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas).

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos en los que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alcoxialquilo y heterociclilo puede
5 estar sustituido con 1 a 5 del grupo compuesto por alquilo (C_1-C_2), trifluorometilo e hidrógeno.

Preferiblemente, R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

Preferiblemente, R^3 es alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2) o
10 fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 miembros del grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), alquenilo (C_2-C_3), alcoxilo (C_1-C_3), halógeno, trifluorometilo, CO_2R^6 , $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NO_2 o $SO_2NR^6R^7$, siendo cada uno de R^6 y R^7 independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

15 Son compuestos individuales preferidos de fórmula (I):
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-fenil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(furan-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
20 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(4-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(3-tienil)-9H-
25 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;

- 3-bencil-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-propil-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 5 3,9-diciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(1-metilciclohex-1-il)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-
10 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metilfenil)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metoxifenil)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 15 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3-(2-clorofenil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-yodofenil)-9H-
20 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-trifluorometilfenil)-
9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina; y
5,6-dihidro-7-etil-9-(4-fluorofenil)-3-(1-metilciclohex-1-
il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

h 34

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son 3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-triazolo[4,3- α]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto más preferido es 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, especialmente la base libre.

Para los fines de la presente invención, las partículas "finas" sólidas de fármaco pueden considerarse aquellas que tienen un diámetro menor de 20 micrómetros. Preferiblemente, el fármaco en polvo usado tendrá un intervalo de tamaños de partículas en el que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 10 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 5 micrómetros. Incluso más preferiblemente, el fármaco en polvo usado tendrá un tamaño medio de partículas en el que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 6 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 3 micrómetros. Lo más preferible es que el fármaco en polvo usado tenga un tamaño medio de partículas en el que el 95% de las partículas tiene un diámetro menor de 5 micrómetros y un 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 2,5 micrómetros.

23

Se puede obtener una distribución adecuada del tamaño de las partículas por micronización (trituration) de la sustancia fármaco a granel o por procesos industriales de particulación. Son ejemplos de procesos industriales de
5 particulación la cristalización supercrítica de fluidos y la preparación de microesferas (por ejemplo, por secado por pulverización).

Los dispositivos que son capaces de liberar en el pulmón de un paciente partículas sólidas finas producidas por las
10 técnicas indicadas anteriormente incluyen inhaladores de polvo seco, inhaladores de dosis medidas de suspensión, nebulizadores de suspensión y atomizadores de suspensión. Se prefieren los inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco adecuados para uso en la invención incluyen
15 dispositivos de cápsula tales como los inhaladores Spinhaler (marca comercial), Rotahaler (marca comercial), Handihaler (marca comercial), Aerohaler (marca comercial), Eclipse (marca comercial), Turbospin (marca comercial) y Flowcaps (marca comercial). Otros inhaladores de polvo seco adecuados
20 para uso en la invención incluyen inhaladores de dosis múltiples tales como Accuhaler (marca comercial), Turbuhaler (marca comercial), Ultrahaler (marca comercial), Diskhaler (marca comercial), Novoliser (marca comercial), Easyhaler (marca comercial), Taifun (marca comercial), Clickhaler
25 (marca comercial), Twisthaler (marca comercial) y Aspirair

736

(marca comercial).

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado
5 seleccionado con respecto al medio de inhalación elegido y la práctica farmacéutica convencional.

En el caso de una presentación de pulverización de suspensión en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (por ejemplo, un atomizador que usa
10 electrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, puede usarse un propelente adecuado tal como, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o
15 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, un hidrocarburo perfluorado adicional tal como Perflubron (marca comercial) u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula
20 para suministrar una cantidad medida. El fármaco se dispersará en un agente adecuado tal como agua o etanol acuoso. También puede incluirse un lubricante tal como trioleato de sorbitán.

Pueden formularse cápsulas, blísteres y cartuchos
25 (hechos, por ejemplo, de gelatina o HPMC) para uso en un

2
2737

inhalador de forma que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I), una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol, trehalosa o estearato de magnesio. Para los fines de la presente invención, una formación en polvo seco preferida consiste en una mezcla en polvo seco del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, y lactosa (preferiblemente en forma de lactosa monohidrato). La lactosa debe ser de una calidad suficientemente fina de forma que el 90% de las partículas de lactosa tenga un diámetro menor de 1.000 micrómetros y el 50% de las partículas de lactosa tenga un diámetro menor de 500 micrómetros. Preferiblemente, el 90% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 300 micrómetros y el 50% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 100 micrómetros. Más preferiblemente, el 90% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 100 a 200 micrómetros, el 50% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 40 a 70 micrómetros y el 10% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 10 micrómetros. La carga de fármaco puede variar del 0,1 al 100% p/p de la mezcla de polvo seco y preferiblemente es del 5 al 100% p/p, lo más preferiblemente del 5 al 40% p/p.

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco preferiblemente están dispuestas de forma que cada dosis medida o "pulverización" contenga de 1 a 10.000 μg de un

compuesto de fórmula (I) para suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 1 μ g a 20 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

5 Un procedimiento adicional para liberar partículas sólidas finas de fármaco en el pulmón es el uso de microesferas que comprenden poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico), generándose tales microesferas *in situ* después del suministro desde un inhalador de dosis medidas de
10 solución.

Las partículas sólidas finas del fármaco a suministrar de acuerdo con la invención, opcionalmente, pueden liberarse en forma de liposomas para modificar sus características de liberación.

15 Las formulaciones de la presente invención pueden comprender uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales, que incluyen:

(a) un agonista A2a tal como uno de los compuestos descritos general y específicamente en los documentos WO-A-00/23457,
20 WO-A-00/77018, WO-A-01/27131, WO-A-01/27130, WO-A-01/60835, WO-A-02/00676 y WO-A-01/94368, preferiblemente 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida o una sal o solvato
25 farmacéuticamente aceptable del mismo o 6-[(2,2-

8
39

difeniletíl) amino] -9- { (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*) -5- [(etilamino) carbonil] -
3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} -*N*- {2- [({ [1-(2-piridinil) -
4-piperidinil] amino} carbonil) amino] etil} -9*H*-purina-2-
carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable
5 del mismo;

(b) un agente anticolinérgico, tal como una sal de
tiotropio, ipratropio u oxitropio o un solvato de cualquiera
de ellos,

(c) un agonista del receptor adrenérgico β_2 tal como
10 salmeterol o formoterol, o una sal o solvato
farmacéuticamente aceptable del mismo;

(d) un corticosteroide; o

(e) un agonista del receptor D2 de dopamina.

Se apreciará que todas las referencias en este documento
15 al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo
y profiláctico.

Ejemplos

En cada uno de los Ejemplos 1 a 3, la distribución de
tamaños de las partículas de lactosa monohidrato fue un 90%
20 de las partículas con un diámetro menor de 190 micrómetros,
un 50% con un diámetro menor de 55 micrómetros y un 10% con
un diámetro menor de 6 micrómetros, y la distribución del
tamaño de las partículas de fármaco fue un 90% de las
partículas con un diámetro menor de 5,8 micrómetros, un 50%
25 con un diámetro menor de 2,9 micrómetros y un 10% con un

diámetro menor de 1,0 micrómetros.

Ejemplo 1 - Cápsula de inhalador de polvo seco (0,5 mg)

Se mezclaron manualmente 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (0,5 mg, micronizada por trituración de chorro de aire en espiral) y lactosa monohidrato (9,5 mg, Pharmat se 150 M (DMV) Ph. Eur) y la mezcla se introdujo en una cubierta de cápsula blanca opaca de tamaño 3 (suministrada por 10 Capsugel, código de producto 1505).

Ejemplo 2 - Cápsula de inhalador de polvo seco (1 mg)

Se mezclaron manualmente 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (1,0 mg, micronizada por trituración de chorro de 15 aire en espiral) y lactosa monohidrato (19 mg, Pharmatose 150 M (DMV) Ph. Eur) y la mezcla se introdujo en una cubierta de cápsula blanca opaca de tamaño 3 (suministrada por Capsugel, código de producto 1505).

Ejemplo 3 - Cápsula de inhalador de polvo seco (2 mg)

20 Se mezclaron manualmente 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (2,0 mg, micronizada por trituración de chorro de aire en espiral) y lactosa monohidrato (38 mg, Pharmatose 150 M (DMV) Ph. Eur) y la mezcla se introdujo en una cubierta de 25 cápsula blanca opaca de tamaño 3 (suministrada por Capsugel,

hul

código de producto 1505).

Ejemplo 4 - Inhalador de polvo seco

Las cápsulas fabricadas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 3 se introdujeron en un inhalador de una sola dosis (suministrado por Plastiapi SpA) para la administración a seres humanos.

Ejemplo 5 - Datos clínicos

Se ensayó la tolerancia y seguridad de las formulaciones de los Ejemplos 1 a 3 en un ensayo clínico usando voluntarios sanos. A los voluntarios se les administraron las dosis usando un inhalador de polvo seco, como se describe en el Ejemplo 4, con cápsulas que contenían las dosis de 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de los Ejemplos 1, 2 y 3, respectivamente, o con cápsulas de placebo que contenían sólo lactosa. Se usó una escala de dosis y todas las respuestas de tos se evaluaron en cuanto a su número, gravedad, duración y calidad. Algunos de los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Tolerancia de tos

Dosis	Porcentaje de sujetos que tosen en los 5 primeros minutos después de la dosificación	
	Placebo (polvo seco)	Ingrediente activo (polvo seco)
1 x 0,5 mg	-	0 (0/9)
2 x 0,5 mg	-	11 (1/9)
1 x 1 mg	0 (0/6)	22 (2/9)
2 x 1 mg	0 (0/6)	22 (2/9)
1 x 2 mg	0 (0/3)	33 (3/9)
2 x 2 mg	0 (0/3)	11 (1/9)
3 x 2 mg	0 (0/3)	29 (2/7)

Cuando se administra una dosis equivalente a la dosis de polvo seco de 1 x 0,5 mg mediante una solución de MDI, aproximadamente el 80-100% de los sujetos experimenta tos en los primeros 5 minutos después de la dosificación. Mediante el uso del inhalador de polvo seco no sólo se reduce en gran medida el porcentaje de tos en comparación con el inhalador de dosis medida de solución, sino que también se reduce de forma importante la gravedad de estas respuestas de tos.

4043

17

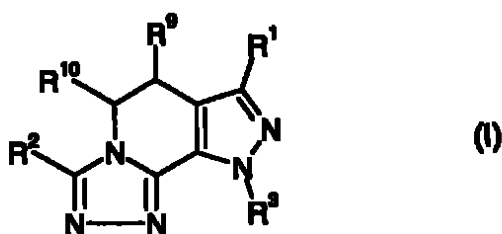
Además, con el inhalador de polvo seco, la incidencia de tos sigue siendo aceptable a dosis en el intervalo terapéutico.

4444

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

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de inhalación que comprende un
5 compuesto de fórmula (I)



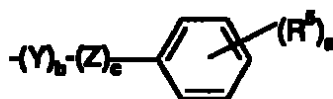
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), fenilo, dimetilamino, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_3) o acilo (C_1-C_6), pudiendo estar los
15 grupos alquilo, fenilo o alquenilo sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, alquilo (C_1-C_3) o trifluorometilo, o hasta tres halógenos;

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_{14}), alcoxi (C_1-C_7)-alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_{14}), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), un grupo heterociclilo (C_4-C_7)-(CH₂)_n saturado o insaturado, siendo n 0, 1 ó 2, que contiene como heteroátomo uno o dos miembros del grupo compuesto por oxígeno, azufre, sulfonilo, nitrógeno y NR⁴,
20 siendo R⁴ hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o un grupo de fórmula

25

2/25



en la que a es un número entero de 1 a 5; b y c son 0 ó 1;
 5 R⁵ es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₃),
 alcoxi (C₁-C₃), cicloalcoxi (C₃-C₆), halógeno, trifluorometilo,
 CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ o SO₂NR⁶R⁷, siendo cada uno de R⁶ y R⁷
 independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); en la que Z
 es oxígeno, azufre, SO₂, CO o NR⁸, siendo R⁸ hidrógeno o
 10 alquilo (C₁-C₄); y siendo Y alquilenilo (C₁-C₃) o alquenilo (C₂-
 C₆) sustituido opcionalmente con hasta dos grupos alquilo (C₁-
 C₇) o cicloalquilo (C₃-C₇); pudiendo estar cada uno de los
 grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alcoxialquilo o
 heterociclilo sustituido con uno a catorce miembros del grupo
 15 compuesto por alquilo (C₁-C₂), trifluorometilo o halógeno; y
 seleccionándose cada uno de R⁹ y R¹⁰ independientemente entre
 el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-
 C₆), arilo (C₆-C₁₀) y ariloxi (C₆-C₁₀);
 caracterizado en que la formulación es capaz de liberar el
 20 compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón.

2. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
 reivindicación 1, en la que cada uno de los grupos alquilo,
 alquenilo, cicloalquilo, alcoxialquilo y heterociclilo puede
 25 estar sustituido con 1 a 5 miembros del grupo compuesto por

alquilo (C_1-C_2), trifluorometilo e hidrógeno.

3. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

4. Una formulación de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2) o fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 miembros del grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_3), alcoxi (C_1-C_3), halógeno, trifluorometilo, CO_2R^6 , $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NO_2 o $SO_2NR^6R^7$, siendo cada uno de R^6 y R^7 independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

5. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-fenil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(furan-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;

4/4/2

- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(4-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(3-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3'- α]piridina;
- 5 3-bencil-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-propil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 3,9-diciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 10 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(1-metilciclohex-1-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 15 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metilfenil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metoxifenil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 20 3-(2-clorofenil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-yodofenil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 25 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-trifluorometilfenil)-

9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina; y
5,6-dihidro-7-etil-9-(4-fluorofenil)-3-(1-metilciclohex-1-
il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

6. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es
3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina.

10

7. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina.

15

8. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene
una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,15 mg/ml.

20 9. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene
una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,05 mg/ml.

10. Una formulación de inhalación de acuerdo con una
25 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las

partículas de fármaco sólidas finas tienen una distribución de tamaños tal que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 10 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 5 micrómetros.

5

11. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que las partículas de fármaco sólidas finas tienen una distribución de tamaños tal que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 6
10 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 3 micrómetros.

12. Una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las
15 partículas sólidas finas se liberan en el pulmón por medio de un inhalador de polvo seco.

13. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la mezcla de polvo seco
20 comprende lactosa, preferiblemente en su forma monohidratada.

14. Una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las partículas sólidas finas se suministran por medio de un
25 inhalador de dosis medida de una suspensión, un atomizador

7/50

de suspensión o un nebulizador de suspensión.

15. Una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las
5 partículas sólidas finas consisten en microesferas, comprendiendo dichas microesferas poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico).

16. Una formulación de inhalación de acuerdo con una
10 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso como un medicamento.

17. El uso de una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la
15 fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable por inhibición de PDE4.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

20

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

25 20. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad

25/1

tratable por inhibición de PDE4 que comprende la administración de una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un mamífero.

5

21. Un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

10 22. Un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar crónica obstructiva crónica.

23. El uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha
15 definido en la reivindicación 1, que tiene una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,15 mg/ml, en la fabricación de un medicamento para la administración por inhalación, caracterizado porque dicho medicamento está en forma de un inhalador de polvo seco u otro dispositivo capaz
20 de liberar partículas de baja solubilidad.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicho medicamento está en forma de un dispositivo distinto de un inhalador de polvo seco que es capaz de liberar partículas
25 de baja solubilidad, siendo el dispositivo un inhalador de

49
52

dosís medida de suspensión o un dispositivo capaz de liberar liposomas, partículas micronizadas/obtenidas por técnicas industriales o microesferas.

- 5 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicho dispositivo es un dispositivo capaz de liberar microesferas, comprendiendo las microesferas poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico).
- 10 26. Un inhalador de polvo seco que contiene un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 23.
27. Un dispositivo distinto de un inhalador de polvo seco que es capaz de liberar partículas de baja solubilidad,
- 15 conteniendo el dispositivo un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 23.

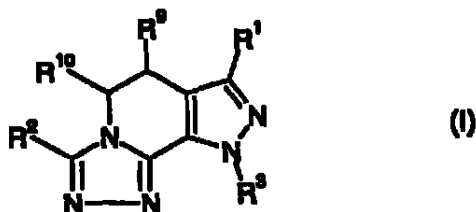
Resumen

La presente invención se refiere a una formulación de inhalación que comprende un compuesto seleccionado entre una clase particular de 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinas, que es capaz de liberar el compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón, y al uso de tal formulación en el tratamiento de ciertas enfermedades tales como las enfermedades respiratorias. Por medio del uso de tales formulaciones es posible eliminar la respuesta de tos indeseada asociada con el uso de estos compuestos en inhaladores de dosis medida de solución, pudiendo afectar negativamente tal respuesta a la administración de una dosis terapéuticamente eficaz y, a largo plazo, impedir el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

USO DE COMPUESTOS EN UN INHALADOR DE POLVO SECO

La presente invención se refiere a una formulación de de inhalación, que comprendé un compuesto seleccionado entre una clase particular de 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-
5 triazolo[4,3-a]piridinas, que es capaz de liberar el compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón, y al uso de tal formulación en el tratamiento de ciertas enfermedades tales como las enfermedades respiratorias.

Los compuestos que son útiles en la invención son los
10 compuestos de fórmula (I)



15

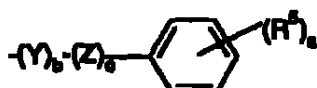
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), fenilo, dimetilamino, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil
20 (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₃) o acilo (C₁-C₆), pudiendo estar los grupos alquilo, fenilo o alquenilo sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, alquilo (C₁-C₃) o trifluorometilo, o hasta tres halógenos;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el
25 grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-

25

C₇)-alquilo (C₁-C₇), alqueno (C₂-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₂), un grupo heterociclil (C₄-C₇)-(CH₂)_n saturado o insaturado, siendo n 0, 1 ó 2, que contiene como heteroátomo uno o dos miembros del grupo compuesto por oxígeno, azufre, sulfonilo, nitrógeno y NR⁴, siendo R⁴ hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); o un grupo de fórmula



10 en la que a es un número entero de 1 a 5; b y c son 0 ó 1; R⁵ es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁-C₃), alqueno (C₂-C₃), alcoxi (C₁-C₃), cicloalcoxi (C₃-C₆), halógeno, trifluorometil, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ o SO₂NR⁶R⁷, siendo cada uno de R⁶ y R⁷ independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); en la que Z es oxígeno, azufre, SO₂, CO o NR⁸, siendo R⁸ hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); y siendo Y alqueno (C₁-C₃) o alqueno (C₂-C₆) sustituido opcionalmente con hasta dos grupos alquilo (C₁-C₇) o cicloalquilo (C₃-C₇); pudiendo estar cada uno de los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, alcoxialquil o heterociclilo sustituido con uno a catorce miembros del grupo compuesto por alquilo (C₁-C₂), trifluorometilo o halógeno; y cada uno de R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y ariloxi (C₆-C₁₀).

25 Estos compuestos, que son inhibidores selectivos de

856

PDE4, se describen en la Solicitud de Patente Internacional WO-A-96/39408. Las afecciones que pueden tratarse por inhalación de las 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinas tricíclicas descritas en este documento incluyen enfermedades respiratorias tales como asma y enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias (COAD, también conocida como enfermedad pulmonar crónica obstructiva (COPD)).

La solicitud mencionada anteriormente se refiere a la dosis terapéutica óptima para los compuestos descritos en este documento como una dosis generalmente en el intervalo de 0,1 a 400 mg al día para un paciente adulto medio. Se indica que una dosis para la administración en un inhalador se formula generalmente como una solución del 0,1 al 1% (p/v). Aunque no se indica, una forma de dosificación típica para la administración de tal solución sería un inhalador de dosis medida (MDI).

Basándose en estudios de pacientes sometidos a múltiples dosis usando un MDI de una solución (administrada por medio de una "pieza de separación") para administrar pequeñas cantidades de dichos compuestos a intervalos frecuentes a lo largo del día, se ha calculado que para el tratamiento tanto del asma como de la COAD sería eficaz una dosis inhalada diaria de hasta 3 mg de compuesto activo. Sin embargo, los intentos de administrar tal cantidad por medio de un MDI de

757

solución usando un número más razonable de dosis, típicamente no más de cuatro al día, invariablemente produjeron una respuesta inmediata de tos en la mayoría de los sujetos. La gravedad de la tos fue variable, pero durante el transcurso del tratamiento, algunos pacientes con asma sufrieron un agravamiento de los síntomas el cual fue asociado con las respuestas de tos más severas. Las respuestas de tos pueden impedir que el fármaco se tome en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado y, quizás, lo que es más importante, tener consecuencias graves en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Sorprendentemente, se ha descubierto que cuando el compuesto activo se administra en forma de partículas sólidas finas, específicamente usando un inhalador de polvo seco, los sujetos manifiestan una respuesta de tos pequeña o nula a dosis que producían tos con el MDI de solución. Los sujetos son capaces de aceptar la dosis terapéutica completa de compuesto activo o una proporción significativa del mismo en un número de dosis razonable, es decir, aceptable por el paciente (típicamente no mayor de cuatro al día). Esto es inesperado, ya que la respuesta de tos normalmente está asociada con los compuestos per se y una formulación en polvo o en suspensión es potencialmente irritante.

De esta manera, la presente invención proporciona una formulación de inhalación que comprende un compuesto de

fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, caracterizada porque la formulación es capaz de liberar el compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón.

5 Además, la presente invención proporciona el uso de tal formulación de inhalación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable por la inhibición de PDE4, particularmente una enfermedad respiratoria tal como asma o enfermedad pulmonar crónica
10 obstructiva.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad tratable p r la inhibición de PDE4, particularmente una enfermedad respiratoria tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva
15 crónica, que comprende la administración de una formulación de inhalación a un mamífero.

Los compuestos preferidos para uso en la invención tienen una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,15 mg/ml. Se prefieren especialmente los compuestos que tienen
20 una solubilidad en agua menor de 0,05 mg/ml. Para los fines de la invención, "pH fisiológico" se define como un pH de 6,0 a 8,0. La solubilidad puede medirse diluyendo una cantidad pesada de un compuesto de ensayo con un tampón de pH adecuado, agitando la mezcla durante 24 horas, filtrand la
25 mezcla y midiendo la solubilidad saturada del filtrado usando

859

CL-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas).

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos en los que cada uno de los grupos alquil, alqueno, cicloalquilo, alcoxialquilo y heterociclilo puede
5 estar sustituido con 1 a 5 del grupo compuesto por alquil (C_1-C_2), trifluorometilo e hidrógeno.

Preferiblemente, R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

Preferiblemente, R^3 es alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2)
10 fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 miembros del grupo compuesto por hidrógeno, hidroxil, alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_3), alcoxil (C_1-C_3), halógeno, trifluorometilo, CO_2R^6 , $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NO_2 o $SO_2NR^6R^7$, siendo cada uno de R^6 y R^7 independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

15 Son compuestos individuales preferidos de fórmula (I):
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-fenil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(furan-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
20 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(4-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(3-tienil)-9H-
25 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;

- 3-bencil-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-propil-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 5 3,9-diciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(1-metilciclohex-1-il)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-
10 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metilfenil)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metoxifenil)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 15 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3-(2-clorofenil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-yodofenil)-9H-
20 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-trifluorometilfenil)-
9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina; y
5,6-dihidro-7-etil-9-(4-fluorofenil)-3-(1-metilciclohex-1-
il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son 3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-triazolo[4,3- α]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto más preferido es 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, especialmente la base libre.

Para los fines de la presente invención, las partículas "finas" sólidas de fármaco pueden considerarse aquellas que tienen un diámetro menor de 20 micrómetros. Preferiblemente, el fármaco en polvo usado tendrá un intervalo de tamaños de partículas en el que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 10 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 5 micrómetros. Incluso más preferiblemente, el fármaco en polvo usado tendrá un tamaño medio de partículas en el que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 6 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 3 micrómetros. Lo más preferible es que el fármaco en polvo usado tenga un tamaño medio de partículas en el que el 95% de las partículas tiene un diámetro menor de 5 micrómetros y un 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 2,5 micrómetros.

862

Se puede obtener una distribución adecuada del tamaño de las partículas por micronización (trituration) de la sustancia fármaco a granel o por procesos industriales de particulación. Son ejemplos de procesos industriales de
5 particulación la cristalización supercrítica de fluidos y la preparación de microesferas (por ejemplo, por secado por pulverización).

Los dispositivos que son capaces de liberar en el pulmón de un paciente partículas sólidas finas producidas por las
10 técnicas indicadas anteriormente incluyen inhaladores de polvo seco, inhaladores de dosis medidas de suspensión, nebulizadores de suspensión y atomizadores de suspensión. Se prefieren los inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco adecuados para uso en la invención incluyen
15 dispositivos de cápsula tales como los inhaladores Spinhaler (marca comercial), Rotahaler (marca comercial), Handihaler (marca comercial), Aerohaler (marca comercial), Eclipse (marca comercial), Turbospin (marca comercial) y Flowcaps (marca comercial). Otros inhaladores de polvo seco adecuados
20 para uso en la invención incluyen inhaladores de dosis múltiples tales como Accuhaler (marca comercial), Turbuhaler (marca comercial), Ultrahaler (marca comercial), Diskhaler (marca comercial), Novoliser (marca comercial), Easyhaler (marca comercial), Taifun (marca comercial), Clickhaler
25 (marca comercial), Twisthaler (marca comercial) y Aspirair

(marca comercial).

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado
5 seleccionado con respecto al medio de inhalación elegido y la práctica farmacéutica convencional.

En el caso de una presentación de pulverización de suspensión en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (por ejemplo, un atomizador que usa
10 electrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, puede usarse un propelente adecuado tal como, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o
15 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, un hidrocarburo perfluorado adicional tal como Perflubron (marca comercial) u otr gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula
20 para suministrar una cantidad medida. El fármaco se dispersará en un agente adecuado tal como agua o etanol acuoso. También puede incluirse un lubricante tal como trioleato de sorbitán.

Pueden formularse cápsulas, blísteres y cartuchos
25 (hechos, por ejemplo, de gelatina o HPMC) para uso en un

X
64

inhalador de forma que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I), una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol, trehalosa o estearato de magnesio. Para
5 los fines de la presente invención, una formación en polvo seco preferida consiste en una mezcla en polvo seco del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, y lactosa (preferiblemente en forma de lactosa monohidrato). La lactosa debe ser de una calidad suficientemente fina de forma que el
10 90% de las partículas de lactosa tenga un diámetro menor de 1.000 micrómetros y el 50% de las partículas de lactosa tenga un diámetro menor de 500 micrómetros. Preferiblemente, el 90% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 300 micrómetros y el 50% de las partículas de lactosa tiene un
15 diámetro menor de 100 micrómetros. Más preferiblemente, el 90% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 100 a 200 micrómetros, el 50% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 40 a 70 micrómetros y el 10% de las partículas de lactosa tiene un diámetro menor de 10
20 micrómetros. La carga de fármaco puede variar del 0,1 al 100% p/p de la mezcla de polvo seco y preferiblemente es del 5 al 100% p/p, lo más preferiblemente del 5 al 40% p/p.

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco preferiblemente están dispuestas de forma que cada dosis
25 medida o "pulverización" contenga de 1 a 10.000 µg de un

865

compuesto de fórmula (I) para suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 1 µg a 20 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

5 Un procedimiento adicional para liberar partículas sólidas finas de fármaco en el pulmón es el uso de microesferas que comprenden poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico), generándose tales microesferas *in situ* después del suministro desde un inhalador de dosis medidas de
10 solución.

Las partículas sólidas finas del fármaco a suministrar de acuerdo con la invención, opcionalmente, pueden liberarse en forma de liposomas para modificar sus características de liberación.

15 Las formulaciones de la presente invención pueden comprender uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales, que incluyen:

(a) un agonista A2a tal como uno de los compuestos descritos general y específicamente en los documentos WO-A-00/23457,
20 WO-A-00/77018, WO-A-01/27131, WO-A-01/27130, WO-A-01/60835, WO-A-02/00676 y WO-A-01/94368, preferiblemente 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida o una sal o solvato
25 farmacéuticamente aceptable del mismo o 6-[(2,2-

difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-
3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-{2-[[[1-(2-piridinil)-
4-piperidinil]amino]carbonil)amino]etil}-9H-purina-2-
carboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable
5 del mismo;

(b) un agente anticolinérgico, tal como una sal de
tiotropio, ipratropio u oxitropio o un solvato de cualquiera
de ellos,

(c) un agonista del receptor adrenérgico β_2 tal como
10 salmeterol o formoterol, o una sal o solvato
farmacéuticamente aceptable del mismo;

(d) un corticosteroide; o

(e) un agonista del receptor D2 de dopamina.

Se apreciará que todas las referencias en este documento
15 al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo
y profiláctico.

Ejemplos

En cada uno de los Ejemplos 1 a 3, la distribución de
tamaños de las partículas de lactosa monohidrato fue un 90%
20 de las partículas con un diámetro menor de 190 micrómetros,
un 50% con un diámetro menor de 55 micrómetros y un 10% con
un diámetro menor de 6 micrómetros, y la distribución del
tamaño de las partículas de fármaco fue un 90% de las
partículas con un diámetro menor de 5,8 micrómetros, un 50%
25 con un diámetro menor de 2,9 micrómetros y un 10% con un

867

diámetro menor de 1,0 micrómetros.

Ejemplo 1 - Cápsula de inhalador de polvo seco (0,5 mg)

Se mezclaron manualmente 9-ciclopentil-5,6-dihidr -7-
5 etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-
a]piridina (0,5 mg, micronizada por tritución de chorro de
aire en espiral) y lactosa monohidrato (9,5 mg, Pharmatose
150 M (DMV) Ph. Eur) y la mezcla se introdujo en una cubierta
de cápsula blanca opaca de tamaño 3 (suministrada por
10 Capsugel, código de producto 1505).

Ejemplo 2 - Cápsula de inhalador de polvo seco (1 mg)

Se mezclaron manualmente 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-
etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-
a]piridina (1,0 mg, micronizada por tritución de chorro de
15 aire en espiral) y lactosa monohidrato (19 mg, Pharmatose 150
M (DMV) Ph. Eur) y la mezcla se introdujo en una cubierta de
cápsula blanca opaca de tamaño 3 (suministrada por Capsugel,
código de producto 1505).

Ejemplo 3 - Cápsula de inhalador de polvo seco (2 mg)

20 Se mezclaron manualmente 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-
etil-3-(tien-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-
a]piridina (2,0 mg, micronizada por tritución de chorr de
aire en espiral) y lactosa monohidrato (38 mg, Pharmatose 150
M (DMV) Ph. Eur) y la mezcla se introdujo en una cubierta de
25 cápsula blanca opaca de tamaño 3 (suministrada por Capsugel,

8/68

código de producto 1505).

Ejemplo 4 - Inhalador de polvo seco

Las cápsulas fabricadas de acuerdo con los Ejempl s 1 a 3 se introdujeron en un inhalador de una sola dosis (suministrado por Plastiapi SpA) para la administración a seres humanos.

Ejemplo 5 - Datos clínicos

Se ensayó la tolerancia y seguridad de las formulaci nes de los Ejemplos 1 a 3 en un ensayo clínico usando voluntari s sanos. A los voluntarios se les administraron las dosis usando un inhalador de polvo seco, como se describe en el Ejemplo 4, con cápsulas que contenían las dosis de 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de los Ejemplos 1 , 2 y 3, respectivamente, con cápsulas de placebo que contenían sólo lactosa. Se usó una escala de dosis y todas las respuestas de tos se evaluaron en cuanto a su número, gravedad, duración y calidad. Algunos de los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Tolerancia de tos

Dosis	Porcentaje de sujetos que tosen en los 5 primeros minutos después de la dosificación	
	Placebo (polvo seco)	Ingrediente activ (polvo seco)
1 x 0,5 mg	-	0 (0/9)
2 x 0,5 mg	-	11 (1/9)
5 1 x 1 mg	0 (0/6)	22 (2/9)
2 x 1 mg	0 (0/6)	22 (2/9)
1 x 2 mg	0 (0/3)	33 (3/9)
2 x 2 mg	0 (0/3)	11 (1/9)
3 x 2 mg	0 (0/3)	29 (2/7)

10

Cuando se administra una dosis equivalente a la dosis de polvo seco de 1 x 0,5 mg mediante una solución de MDI, aproximadamente el 80-100% de los sujetos experimenta t s en los primeros 5 minutos después de la dosificación. Mediante el uso del inhalador de polvo seco no sólo se reduce en gran medida el porcentaje de tos en comparación con el inhalador de dosis medida de solución, sino que también se reduce de forma importante la gravedad de estas respuestas de t s.

15

620

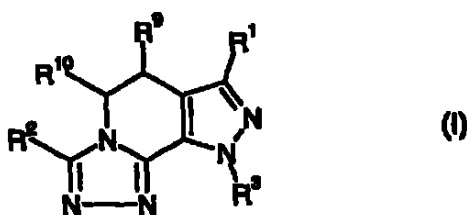
17

Además, con el inhalador de polvo seco, la incidencia de t s sigue siendo aceptable a dosis en el intervalo terapéutico.

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

REIVINDICACIONES

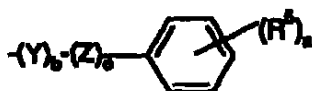
1. Una formulación de inhalación que comprende un
5 compuesto de fórmula (I)



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₄), fenilo, dimetilamino, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₃) o acilo (C₁-C₆), pudiendo estar los
15 grupos alquilo, fenilo o alquenoilo sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, alquilo (C₁-C₃) o trifluorometilo, o hasta tres halógenos;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₇), alquenoilo (C₂-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₂), un grupo heterociclilo (C₄-C₇)-(CH₂)ₙ saturado o insaturado, siendo n 0, 1 ó 2, que
20 contiene como heteroátomo uno o dos miembros del grupo compuesto por oxígeno, azufre, sulfonilo, nitrógeno y NR⁴, siendo R⁴ hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); o un grupo de fórmula
25



en la que a es un número entero de 1 a 5; b y c son 0 ó 1;
 5 R^a es hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₃),
 alcoxi (C₁-C₃), cicloalcoxi (C₃-C₄), halógeno, trifluorometilo,
 CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NO₂ o SO₂NR⁶R⁷, siendo cada uno de R⁶ y R⁷
 independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); en la que Z
 es oxígeno, azufre, SO₂, CO o NR⁸, siendo R⁸ hidrógeno
 10 alquilo (C₁-C₄); y siendo Y alquileno (C₁-C₃) o alquenilo (C₂-
 C₃) sustituido opcionalmente con hasta dos grupos alquilo (C₁-
 C₇) o cicloalquilo (C₃-C₇); pudiendo estar cada uno de los
 grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alcoxialquilo o
 heterociclilo sustituido con uno a catorce miembros del grupo
 15 compuesto por alquilo (C₁-C₇), trifluorometilo o halógeno; y
 seleccionándose cada uno de R⁹ y R¹⁰ independientemente entre
 el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-
 C₆), arilo (C₆-C₁₀) y ariloxi (C₆-C₁₀);
 caracterizado en que la formulación es capaz de liberar el
 20 compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón.

2. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
 reivindicación 1, en la que cada uno de los grupos alquil,
 alquenilo, cicloalquilo, alcoxialquilo y heterociclilo puede
 25 estar sustituido con 1 a 5 miembros del grupo compuesto por

73

alquilo (C_1-C_2), trifluorometilo e hidrógeno.

3. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

4. Una formulación de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R^3 es alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2) o fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 miembros del grupo compuesto por hidrógeno, hidroxil, alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_2-C_3), alcoxi (C_1-C_3), halógeno, trifluorometilo, CO_2R^6 , $CONR^6R^7$, NR^6R^7 , NO_2 o $SO_2NR^6R^7$, siendo cada uno de R^6 y R^7 independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

5. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-fenil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(furan-2-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;

27 24

- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(4-piridil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(3-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 5 3-bencil-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-propil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3,9-diciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-
- 10 1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(1-metilciclohex-1-il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 15 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metilfenil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-metoxifenil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-
- 20 pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
3-(2-clorofenil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-yodofenil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
- 25 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-trifluorometilfenil)-

22

9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina; y
5,6-dihidro-7-etil-9-(4-fluorofenil)-3-(1-metilciclohex-1-
il)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

6. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es
3-(terc-butil)-9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina.

10

7. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es
9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tien-2-il)-9H-
pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina.

15

8. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene
una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,15 mg/ml.

20 9. Una formulación de inhalación de acuerdo con la
reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene
una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,05 mg/ml.

10. Una formulación de inhalación de acuerdo con una
25 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las

13
26

partículas de fármaco sólidas finas tienen una distribución de tamaños tal que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 10 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 5 micrómetros.

5

11. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que las partículas de fármaco sólidas finas tienen una distribución de tamaños tal que el 90% de las partículas tiene un diámetro menor de 6
10 micrómetros y el 50% de las partículas tiene un diámetro menor de 3 micrómetros.

12. Una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las
15 partículas sólidas finas se liberan en el pulmón por medio de un inhalador de polvo seco.

13. Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la mezcla de polvo seco
20 comprende lactosa, preferiblemente en su forma monohidratada.

14. Una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las partículas sólidas finas se suministran por medio de un
25 inhalador de dosis medida de una suspensión, un atomizador

24

de suspensión o un nebulizador de suspensión.

15. Una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las
5 partículas sólidas finas consisten en microesferas, comprendiendo dichas microesferas poli(ácido D,L-láctic -co-glicólico).

16. Una formulación de inhalación de acuerdo con una
10 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso como un medicamento.

17. El uso de una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la
15 fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable por inhibición de PDE4.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

20

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

25 20. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad

879

tratable por inhibición de PDE4 que comprende la administración de una formulación de inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un mamífero.

5

21. Un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

10 22. Un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar crónica obstructiva crónica.

23. El uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha
15 definido en la reivindicación 1, que tiene una solubilidad en agua a pH fisiológico menor de 0,15 mg/ml, en la fabricación de un medicamento para la administración por inhalación, caracterizado porque dicho medicamento está en forma de un inhalador de polvo seco u otro dispositivo capaz
20 de liberar partículas de baja solubilidad.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicho medicamento está en forma de un dispositivo distinto de un inhalador de polvo seco que es capaz de liberar partículas
25 de baja solubilidad, siendo el dispositivo un inhalador de

1679

dosís medida de suspensión o un dispositivo capaz de liberar liposomas, partículas micronizadas/obtenidas por técnicas industriales o microesferas.

- 5 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicho dispositivo es un dispositivo capaz de liberar microesferas, comprendiendo las microesferas poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico).
- 10 26. Un inhalador de polvo seco que contiene un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 23.
27. Un dispositivo distinto de un inhalador de polvo seco que es capaz de liberar partículas de baja solubilidad,
- 15 conteniendo el dispositivo un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 23.

7X20

Resumen

La presente invención se refiere a una formulación de inhalación que comprende un compuesto seleccionado entre una clase particular de 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinas, que es capaz de liberar el compuesto en forma de partículas sólidas finas en el pulmón, y al uso de tal formulación en el tratamiento de ciertas enfermedades tales como las enfermedades respiratorias. Por medio del uso de tales formulaciones es posible eliminar la respuesta de tos indeseada asociada con el uso de estos compuestos en inhaladores de dosis medida de solución, pudiendo afectar negativamente tal respuesta a la administración de una dosis terapéuticamente eficaz y, a largo plazo, impedir el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

PATENT COOPERATION TREATY

HHH / DH-Fresnes 181

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

RUDDOCK, Keith S.
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

UK PATENT
DEPARTMENT

11 DEC 2003

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09.12.2003

Applicant's or agent's file reference
PCS22028AAJR

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B02/03589

International filing date (day/month/year)
02.09.2002

Priority date (day/month/year)
12.09.2001

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ladumer, Y
Tel. +49 89 2399-7913



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

2/3

Applicant's or agent's file reference PCS22028AAJR	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA-16)	
International application No. PCT/IB02/03599	International filing date (day/month/year) 02.09.2002	Priority date (day/month/year) 12.09.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/437		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19.09.2002	Date of completion of this report 09.12.2003
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Herrera, S Telephone No. +49 89 2399-8484 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B02/03599**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

to 94

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B02/03599**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 20-22
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-22 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-27
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-27
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19,23-27
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

08 25

Section III

Claims 20-22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Section V

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 96 39408 A (COOPER KELVIN ;PFIZER (US); DUPLANTIER ALLEN J (US)) 12 December 1996 (1996-12-12) cited in the application

D2: ROSS DL ET AL: 'Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products' JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, US, vol. 9, no. 2, 21 July 1996 (1996-07-21), pages 215-226, XP002108697 ISSN: 0894-2684

2. The subject-matter of the present claims appears to be novel over the prior art (Art 33 (2) PCT).
3. The compounds used were however known from D1 and also suggested for the treatment of disorders such as asthma and COPD (cf. parts indicated in the search report). For the skilled man it is obvious to try to administer a drug for treating such diseases by means of inhalation. Since the subject-matter of the present claims does not comprise any technical feature outside the normal compositions adapted for inhalation, the presence of an inventive step cannot be acknowledged.

It is especially pointed out that the used adjuvants as well as the particle size lies well within the standards used in this field (cf e.g. D2).

The subject-matter of the present claims therefore fails to fulfill the requirements of Article 33 (3) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/0359997
86

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/437 A61K9/14 A61K9/72 A61P11/00 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 39408 A (COOPER KELVIN ; PFIZER (US); DUPLANTIER ALLEN J (US)) 12 December 1996 (1996-12-12) cited in the application page 18, line 13-23	1-27
Y	page 5, line 3-6; claims	10-27
Y	ROSS DL ET AL: "Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products" JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, US, vol. 9, no. 2, 21 July 1996 (1996-07-21), pages 215-226, XP002108697 ISSN: 0894-2684 page 219-222	10-27

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/03599

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/03599

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9639408	A	12-12-1996	CA 2223624 A1 12-12-1996
		HU 9601541 A2 28-02-1997	
		WO 9639408 A1 12-12-1996	
		AP 609 A 03-09-1997	
		AT 214700 T 15-04-2002	
		AU 694871 B2 30-07-1998	
		AU 5477396 A 19-12-1996	
		BG 62568 B1 29-02-2000	
		BG 100640 A 31-03-1997	
		BR 9602627 A 01-09-1998	
		CN 1142499 A , B 12-02-1997	
		CZ 9601626 A3 15-01-1997	
		DE 69525978 D1 25-04-2002	
		DK 837860 T3 27-05-2002	
		EP 0837860 A1 29-04-1998	
		FI 974434 A 05-12-1997	
		HR 960268 A1 31-08-1997	
		IL 118485 A 17-02-2000	
		JP 10510242 T 06-10-1998	
		JP 3107827 B2 13-11-2000	
		KR 191972 B1 15-06-1999	
		KR 225719 B1 15-10-1999	
		LV 11620 A 20-12-1996	
		LV 11620 B 20-04-1997	
		NO 962320 A 09-12-1996	
		NZ 286734 A 26-02-1998	
		PL 314459 A1 09-12-1996	
		PT 837860 T 31-07-2002	
		RO 115881 B1 28-07-2000	
		RU 2161158 C2 27-12-2000	
		SG 54341 A1 16-11-1998	
		SI 9600186 A 30-04-1997	
		SK 71896 A3 07-05-1997	
		TR 970185 A1 21-03-1997	
		TW 460469 B 21-10-2001	
		US -6004974 A 21-12-1999	

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
- Descripción de la invención.		()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.		()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:

Fecha:



89

Folio 86

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-21038
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/03599
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	516
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

05 ABR. 2004

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

202060