

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____



Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS".- CLASE A61K 31/133.-Expediente número 04-021.965.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor de edad, vecina de ésta ciudad, abogada titulada e identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales, y domiciliada en Greenford, Middlesex, Inglaterra, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **71642**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 22 de Diciembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 31 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE HECHO

(1) El 10 de Marzo de 2004 se presentó ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante **SIC**), una solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) para "**DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**", a nombre de **GLAXO GROUP LIMITED**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales, y domiciliada en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

(2) La solicitud mencionada fue admitida a trámite por este Despacho en vista del cumplimiento de los requisitos establecidos en la ley, siéndole otorgado el número de radicación **04-021.965**.

(3) Mediante Oficio No. 3744 notificado por fijación en lista de 12 de Abril de 2004, la *SIC* emitió un auto de forma solicitando la copia del documento en el que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante, de acuerdo con el Artículo 26-k de la Decisión Andina 486.

(4) Mediante memorial de 7 de Junio de 2004, se allegó el documento que acredita de traspaso de los derechos de los inventores a favor del solicitante.

(5) En vista del debido cumplimiento de los requisitos formales, el extracto de la solicitud de la referencia apareció publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 556 de fecha 30 de Septiembre de 2005, surgiendo para el solicitante la carga de solicitar la realización del examen de patentabilidad de la invención cuya protección se pretende, así como la de pagar la correspondiente tasa administrativa. El solicitante, estando dentro del término previsto, mediante memorial de fecha 19 de Diciembre de 2005 solicitó dicho examen, adjuntando el recibo de pago que acreditaba la cancelación de la tasa administrativa mencionada.

(6) Posteriormente y en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, la *SIC* expidió el Concepto Técnico No. 2773, notificado por fijación en lista de 25 de Enero de 2008, mediante el cuál le fueron comunicadas al solicitante las objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento de los requisitos de Claridad de la Solicitud¹, Excepciones a la Patentabilidad² y Nivel Inventivo³ con base en las enseñanzas del documento EP 0286242 (D1).

(7) Estando dentro del término otorgado, el solicitante dio respuesta oportuna al requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 22 de Abril de 2008, refiriéndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 2773 respecto de la falta de Claridad de la Solicitud, Excepciones a la Patentabilidad y Nivel Inventivo.

(8) No obstante lo anterior, y nuevamente en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, el día 19 de Diciembre de 2008, la *SIC* expidió el Concepto Técnico No. 3650, mediante el cuál le fueron notificadas al solicitante nuevas objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento de los

¹ Decisión Andina 486 de 2000, Artículo 30.

² *Ibid.*, Artículo 20

³ *Ibid.*, Artículo 18.

requisitos de Claridad de la Solicitud para el capítulo reivindicatorio y Nivel Inventivo, con base en las enseñanzas de los documentos EP 0286242 (D1) ya citado y GB 2140800 (D2), citado por primera vez dentro del trámite.

(9) Mediante memorial de 12 de Marzo de 2009, se solicitó un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto anteriormente mencionado, adjuntando el recibo de pago que acreditaba la cancelación de la respectiva tasa administrativa.

(10) El solicitante dio respuesta oportuna al segundo requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 28 de Abril de 2009, refiriéndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 3650 respecto de la falta de Claridad y de Nivel Inventivo de la solicitud bajo estudio.

(11) No obstante lo anterior, la SIC expidió la Resolución Número **71642**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 22 de Diciembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 31 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia, aduciendo el incumplimiento del requisito de Nivel Inventivo en vista de las enseñanzas del documento EP 0286242 (D1) únicamente.

Son los hechos aquí enunciados los que dan lugar al presente recurso de reposición, sustentado en los siguientes:

II. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que la expedición y el contenido de la Resolución Número **71642** se constituye en una clara violación del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que desconoce el efectivo cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo para la invención contenida en el expediente de la referencia, cuya protección se pretende en los términos de la mencionada Decisión 486 de 2000, tal y como se demostrará a continuación:

Desconocimiento del Nivel Inventivo del objeto reclamado en las Reivindicaciones 1 a 9 de la solicitud y violación del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000:

Tal como se desprende de la lectura de la Resolución No. **71642** ahora impugnada, el examinador técnico a cargo del presente caso no consideró en forma objetiva los argumentos presentados y las significativas limitaciones hechas por mi representada en las diversas respuestas allegadas a ese Despacho, por medio de los cuales se demostró en forma contundente que una persona versada en la materia no podría llegar en forma obvia o evidente al compuesto químico particular reivindicado en la solicitud ahora denegada a partir de las enseñanzas de la referencia EP 0286242 (D1), toda vez que no solo existen diferencias técnicas significativas entre la materia revelada en dicho documento y el objeto de la invención bajo discusión, sino que además la persona versada en la materia carecería de motivación alguna para llegar al objeto reclamado a partir de la referencia citada, tal como fue claramente señalado a lo largo del trámite administrativo surtido ante esa Oficina.

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del Despacho a las siguientes consideraciones que permiten demostrar tanto la altura inventiva del compuesto químico específicamente reivindicado en la solicitud sobre la materia descrita en el documento D1, como el erróneo análisis de patentabilidad realizado por el examinador técnico y que, por lo tanto, no puede constituir fundamento alguno para denegar el privilegio de patente solicitado.

(I) El objeto reclamado

En primer lugar, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las significativas limitaciones realizadas por mi representada sobre el alcance de protección solicitado, toda vez que contrario a lo afirmado por el examinador técnico a cargo del presente caso, no existen sugerencias ni motivaciones dentro del documento D1 que pudieran conducir a una persona versada en la materia **de forma obvia o evidente al compuesto químico particular reivindicado, toda vez que D1 carece de información técnica tan específica como para dirigir al versado en la materia sin dudas y directamente al compuesto objeto de la solicitud.**

En efecto, como respuesta a las diversas objeciones expuestas por el examinador durante el trámite y con la intención de coadyuvar con el análisis y concesión de la materia de interés para el solicitante, en la última respuesta presentada se realizó una limitación considerable al alcance de protección pretendido consistente en la reivindicación de un compuesto químico específico, esto es la sustancia denominada como 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-

hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)-fenol o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, lo que corresponde al objeto preferido de la invención, tal como se puede apreciar en las líneas 13 a 19 de la página 20 de la memoria descriptiva de la solicitud.

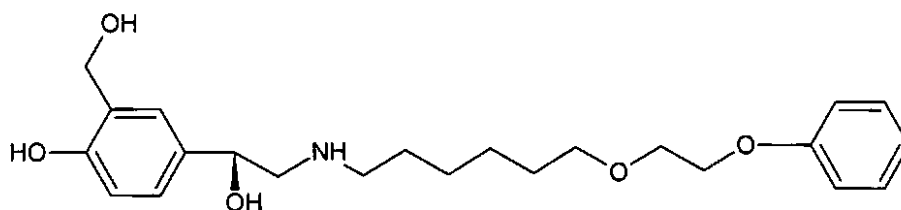
No obstante el alto grado de especificidad de la materia finalmente reivindicada por el solicitante, el examinador técnico consideró en forma sorprendente que una referencia de carácter amplio y general como D1 puede afectar la altura inventiva del objeto en mención, toda vez que en dicho documento se revelan compuestos con estructuras químicas cercanas, lo que le sugeriría a la persona versada en la materia que la realización de pequeños cambios en dichas estructuras lo conduciría con seguridad a la obtención de compuestos con la misma actividad biológica del compuesto de la invención, a pesar de carecer de cualquier indicación que pudiera realmente motivar a una persona versada en la materia a considerar las características estructurales del compuesto reivindicado por encima de la multiplicidad de opciones y variaciones estructurales que se enseñan en D1.

Más importante aún, es el hecho de que el examinador considere que el compuesto reivindicado pueda derivarse en forma evidente de las enseñanzas de D1 cuando, tal como se demostrará más adelante, no existe ninguna sugerencia o indicio dentro de D1 que tenga relación con las características estructurales que diferencian al objeto de la invención de todo cuanto se conocía en el estado de la técnica previo a la solicitud y cuando, adicionalmente, a partir de la lectura de la referencia citada, son claras las realizaciones consideradas como preferidas para D1 y en ninguna de ellas se presentan los elementos estructurales propios del compuesto reclamado en la solicitud denegada.

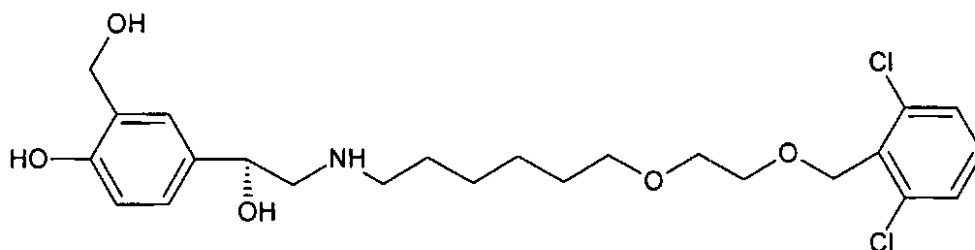
En este sentido, me permito señalar que el solicitante se encuentra sorprendido por la posición adoptada por el examinador frente al presente caso, de acuerdo con la cual considera que la estructura química única reivindicada puede ser calificada como obvia a la luz de las revelaciones considerablemente amplias y generales del documento D1, a pesar de que dicho documento no sugiere a la persona versada en la materia las características estructurales del compuesto reivindicado, así como tampoco permitiría anticipar o prever el comportamiento mejorado de dicho compuesto como un agonista potente y selectivo del receptor adrenérgico β -2.

De manera particular, en la página 6 de la Resolución aquí impugnada ha establecido ese Despacho lo siguiente en relación con las características estructurales de la materia objeto de la invención denegada frente a las enseñanzas del documento citado: *"la solicitud se diferencia del ejemplo divulgado en D1 por la presencia de un grupo alquileo (metileno) entre el grupo oxígeno y el grupo fenilo terminal derecho. Así mismo, se diferencian en que el mencionado grupo fenilo a su vez se encuentra sustituido por halógeno (cloro) en las posiciones 2 y 6"*

En efecto, a partir de la lectura de la Resolución No. **71642** ahora impugnada, es completamente claro que el examinador ha fundamentado su análisis de patentabilidad tomando como punto de partida el Ejemplo 3 de D1, el cual revela un compuesto que tiene la siguiente estructura química:



argumentando que la persona versada en la materia habría *"sugerido introducir un grupo alquileo (metileo (sic)) entre el grupo oxígeno y el grupo fenilo terminal derecho y, a su vez, sustituir dicho grupo fenilo en las posiciones 3 (sic) y 6 por cloro"* (último párrafo de la página 6 y primer párrafo de la página 7 de la Resolución No. **71642** impugnada), para así poder llegar al compuesto objeto de la presente solicitud, el cual corresponde a la siguiente fórmula química estructural:



De conformidad con lo anterior, es claro que para el examinador la modificaciones estructurales del compuesto reivindicado por mi representada han sido enseñadas por el documento D1, a pesar de que, tal como se expuso previamente en mi memorial de respuesta de Abril 22 de 2008, esta referencia **excluye específicamente la presencia de un grupo metileno entre el grupo fenilo del extremo derecho de la molécula y el átomo de oxígeno adyacente en la cadena,**. De manera particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al argumento que al respecto fue proporcionado por el solicitante en la respuesta arriba mencionada, de acuerdo con la cual se estableció en forma clara y contundente lo siguiente:

"En congruencia con la fórmula (I) de la presente solicitud, todos los compuestos revelados tienen un grupo metileno directamente unido al segundo fenilo que sirve de puente al primer átomo de oxígeno de la cadena central (lo que se revela en la descripción como la unión -OCR⁶R⁷-, página 6).

*Por su parte, **los compuestos revelados en el documento D1, por definición, nunca podrían tener este grupo metileno espaciador.** Tal como lo señaló el señor Examinador en la fórmula (I) de **D1**, X puede ser oxígeno, Y puede igualmente ser oxígeno y Q un enlace. Sin embargo aún en esa circunstancia, **existirían por lo menos dos carbonos entre el anillo bencénico y el oxígeno,** toda vez que el valor de n específicamente está fijado como "un entero de 2 a 7"*

Adicionalmente, dicha diferencia es incluso reconocida por el examinador cuando establece en la página 8 de la Resolución No. **71642** que para la persona versada en la materia resultaría obvio "introducir un grupo alquileo (en este caso metileno, **aunque en D1 se sugiera etileno**)". No obstante lo anterior, el examinador afirma que la persona versada en la materia consideraría la inclusión de un grupo metileno a pesar de que la misma ha sido **explícitamente excluida de las enseñanzas de D1**, lo que en otras palabras significa que en opinión del examinador D1 le sugiere a la persona versada en la materia a ir en contra de sus propias enseñanzas para así poder llegar al compuesto de la invención, lo que a todas luces corresponde a un argumento que carece de fundamento técnico y que ha sido establecido por parte del examinador únicamente para justificar una posición que no es consistente con la información técnica objetivamente revelada en D1.

Para completar su análisis estructural, el examinador ha afirmado simplemente, sin proporcionar demostración alguna que sustente tal posición, que la persona versada en la materia habría sustituido el grupo fenilo con dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 6, a pesar de que no existe en D1 una revelación específica acerca de tal patrón de sustitución, y mucho menos que el mismo debe ser preferido por encima de cualquiera de las múltiples opciones de sustitución reveladas en D1 para el mencionado anillo fenilo del extremo derecho de la fórmula general (I) allí descrita.

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar a esa Oficina que el solicitante considera que existen diversas fallas en la línea argumentativa del examinador, tal como se señalará a continuación. En primer lugar, el examinador ha seleccionado arbitrariamente el Ejemplo 3 de D1 como punto de partida para realizar su análisis de patentabilidad, a pesar de que (i) de acuerdo con la información proporcionada en dicha referencia el compuesto del Ejemplo 3 no corresponde a una modalidad preferida de esa invención; y (ii) en D1 no se proporciona ninguna motivación o sugerencia para hacer modificaciones estructurales adicionales a este compuesto particular, o a cualquier otro de los posibles compuestos derivados de la fórmula general (I) allí revelada.

En este sentido, me permito resaltar ante ese Despacho que el documento D1 es bastante claro y directo acerca de las modalidades o realizaciones preferidas de acuerdo con el contexto de esa invención, tal como se puede apreciar en la página 7, líneas 15 a 21, en donde se listan como compuestos preferidos los correspondientes a los ejemplos 4, 10, 12, 13, 14 y 18, respectivamente. En este sentido, es claro que la persona versada en la materia, siguiendo las enseñanzas contenidas en D1, encontraría motivaciones para considerar y seguramente intentar modificaciones sobre los compuestos preferidos resaltados en dicha publicación, dentro de los cuales **no se encuentra el compuesto del Ejemplo 3 resaltado por el señor Examinador.**

Ahora bien, si en gracia de discusión se aceptara que la persona versada en la materia pudiera estar motivada a realizar modificaciones precisamente sobre el compuesto del Ejemplo 3, a pesar de no corresponder a alguna de las modalidades claramente preferidas de D1, lo que no se puede aceptar es que en forma obvia o evidente dicha persona realizaría los cambios correspondientes a las modificaciones que diferencian al compuesto reivindicado en la solicitud denegada de las enseñanzas

4

del estado de la técnica, toda vez que (i) dicha referencia no revela o sugiere un patrón de sustitución sobre el anillo fenilo correspondiente a dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 6; (ii) dicha referencia **excluye en forma explícita la presencia de un puente de tipo metileno entre el anillo fenilo y el átomo de oxígeno adyacente a la cadena central** de los compuestos allí descritos; y (iii) como consecuencia de lo anterior, **a partir de D1 no es técnicamente posible llegar a la combinación de características estructurales resaltada**, toda vez que dicha combinación no corresponde a ninguna posibilidad real y objetivamente descrita en D1.

De conformidad con lo anterior, ese Despacho podrá apreciar que **no existe motivación alguna para que la persona versada en la materia realice las modificaciones particulares sugeridas por el examinador**, dado que tal como se demostró a lo largo del trámite surtido, las revelaciones de D1 son extremadamente amplias y lo que realmente proporciona a la persona versada en la materia es un inmenso rango de posibles modificaciones. Más aún, tal como se señaló anteriormente, existe una modificación que es **explícitamente excluida** por D1 y corresponde a la introducción de un grupo metileno entre el grupo fenilo del extremo derecho de la molécula y el átomo de oxígeno adyacente a la cadena carbonada central.

De igual forma, tampoco existe motivación alguna para que la persona versada en la materia sustituya el mencionado grupo fenilo con átomos de cloro en las posiciones 2 y 6 de dicho anillo. De hecho, la definición para el grupo fenilo y sus sustituyentes se proporciona en las líneas 34 a 50 de la página 6 de dicha referencia, y a partir de la misma se puede observar que incluso para las realizaciones preferidas de las líneas 48 a 50 se permiten una amplia variedad de sustituyentes y combinaciones de posiciones sobre el anillo y no se revela ninguna preferencia acerca de la posición de los sustituyentes, simplemente en las líneas 46 y 47 se establece que los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2, 3, 4, 5 ó 6 del anillo de fenilo. Adicionalmente, no existe ningún ejemplo a lo largo del texto de D1 que enseñe un grupo fenilo 2,6-disustituido, así sea con cualquier tipo de sustituyente, mucho menos con halógeno y menos aún con átomos de cloro.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos y con el análisis de patentabilidad realizado por el examinador a cargo del presente caso, me permito manifestar a esa Oficina que si bien las diferencias entre el compuesto del Ejemplo 3

de D1 y el compuesto actualmente reivindicado pueden parecer sencillas cuando los compuestos se comparan frente a frente, dicho ejercicio **no corresponde a la evaluación de nivel inventivo** que debe realizarse por parte del examinador, toda vez que se basa en forma evidente en una interpretación en retrospectiva o *a posteriori* de la invención, en la cual está partiendo de la materia reivindicada y no de las enseñanzas del estado de la técnica, ubicándose así en el momento en el que el problema técnico enfrentado por el solicitante ya fue resuelto y no en el momento en el que existe una necesidad que debe resolverse.

En conexión con lo anterior, me permito señalar a ese Despacho que la evaluación adecuada y correcta para afirmar o no la altura inventiva de la presente solicitud de patente debería haberse fundamentado en el análisis objetivo de si la persona versada en la materia podría estar motivada a preparar los compuestos reivindicados **sobre la base de lo que es revelado en el arte previo y sin tener conocimiento de la invención que está siendo evaluada**. En este sentido, el solicitante se permite manifestar que claramente éste no ha sido el caso, toda vez que ha sido evidente la forma en la que el examinador ha partido de la materia reclamada, recordamos, un compuesto químico específico, para encontrar dentro de las amplias enseñanzas de D1 algunos elementos cercanos al objeto finalmente reivindicado, pero frente a los cuales no existe ninguna sugerencia o motivación para que la persona versada en la materia se detenga en ellos y los modifique **de manera obvia** para llegar al compuesto de interés para el solicitante, **incluso desatendiendo las mismas enseñanzas de D1, tal como ocurre con la presencia del grupo metileno ya ampliamente comentada**. En este punto, me permito recordar a ese Despacho que la persona versada en la materia ha sido considerada por la doctrina como una persona que tiene un conocimiento técnico suficiente sobre un campo específico de la tecnología, pero que no posee capacidad inventiva, de forma tal que dicha persona normalmente versada en la materia **no podría interpretar, y mucho menos alejarse de las enseñanzas del documento citado, en la forma sugerida por el examinador** para sustentar el análisis de patentabilidad realizado.

En relación con la evaluación del requisito de nivel inventivo realizada por el examinador a cargo del presente caso, me permito manifestar ante ese Despacho que la misma no puede ser considerado como válida, toda vez que la combinación particular de enseñanzas de D1 que el examinador hizo para llegar al compuesto específicamente reclamado en la presente invención, solamente puede realizarse al

tomar como punto de partida las revelaciones de la propia invención, es decir, cuando ya se conoce el resultado aportado por el solicitante.

En efecto, es completamente claro que para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de D1 existe un gran número de posibilidades en las que los compuestos allí descritos podrían ser modificados de acuerdo con la materia revelada en el mismo documento dado su carácter general, así como también es perfectamente claro que dentro de estas enseñanzas **no existe ninguna motivación o sugerencia que privilegiara la preparación de compuestos particulares que coincidieran precisamente con los revelados en la presente invención, y mucho menos, con el compuesto 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)-fenol**, correspondiente al objeto preferido que se desea proteger.

En este sentido, me permito manifestar al Despacho que para poder afirmar la falta de altura inventiva de materia tan específica como la reivindicada en la solicitud denegada, es necesario que la persona versada en la materia se encuentre motivada a realizar una combinación particular de características técnicas a partir de las enseñanzas que le proporciona el estado del arte para llegar a este resultado, lo que en otras palabras significa que se requiere que sea el estado de la técnica el que empuje a la persona versada a la obtención directa y evidente de dicho resultado particular, y no puede basarse simplemente en la posibilidad teórica de que tal combinación de características se puede dar, y mucho menos cuando, tal como se ha demostrado suficientemente, dicha combinación de características **no es viable a partir de D1 dada la exclusión explícita de la posibilidad de contar con un grupo metileno entre el anillo fenilo del extremo derecho de la molécula y el átomo de oxígeno adyacente a la cadena central de la misma.**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que no existe ninguna razón técnicamente correcta por la que la persona versada en la materia preferiría limitar únicamente ciertas características de los compuestos de D1, por ejemplo el anillo aromático sobre el lado izquierdo de la molécula, y al mismo tiempo retener un amplio rango de sustituyentes sobre el anillo de arilo del lado derecho de la molécula, **frente a cualquier otra combinación posible de características estructurales.** Más aún, incluso si tal modificación fuese señalada de alguna forma, la persona versada en la materia no podría llegar al compuesto de la invención, toda vez que aún se requeriría de una considerable variación en la cadena que enlaza los extremos de

la molécula, que no puede ser revelada ni sugerida de ninguna forma por el documento citado, lo que hace que no sea posible para la persona versada en la materia definir en forma obvia o evidente los compuestos específicos de la invención en donde la mitad enlazante está representada por el grupo $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-OCR^6R^7-$, y mucho menos que dicha porción enlazante tome significados tales que, junto con los extremos que une, conduzcan al compuesto específico 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)-fenol o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En consecuencia, el solicitante se permite manifestar a ese Despacho que no existe ninguna enseñanza, sugerencia o mención en la referencia citada que pudiera conducir a una persona versada en la materia, en la forma obvia o evidente requerida por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486, a la obtención del compuesto particular 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)-fenol, y por lo tanto debe reconocerse que el objeto de la presente invención, tal como ha sido limitado y definido, es inventivo frente a las enseñanzas amplias y generales reveladas en D1.

(II) El problema técnico y el aporte de la invención al estado de la técnica

Ahora bien, de conformidad con los argumentos expuestos en la Resolución No. **71642** ahora impugnada, la negación del privilegio de patente solicitado también se ha fundamentado en el hecho de que en opinión del examinador el compuesto ahora reivindicado no proporciona ningún aporte o ventaja técnica frente a las enseñanzas del estado de la técnica citado, toda vez que los compuestos de la referencia D1 también actúan como agonistas del adrenoreceptor β_2 .

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención de esa Oficina inicialmente al hecho de que el problema técnico a solucionar no fue correctamente definido por el examinador, toda vez que en la página 6 de la Resolución impugnada se ha señalado que *"el problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar compuestos derivados de fenetanolaminas que tienen una acción selectiva y potente en los adrenoreceptores β_2 alternativos"* (énfasis añadido).

Sobre este particular, me permito señalar que en la memoria descriptiva de la solicitud se ha señalado claramente que "Aunque salmeterol y los otros agonistas β_2 -

adrenoreceptores disponibles comercialmente son broncodilatadores eficaces, la duración de acción máxima es de 12 horas, por lo tanto son necesarias a menudo dos dosis diarias. **Hay, por lo tanto, una necesidad clínica de compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva en β_2 -adrenoreceptores y que tengan un perfil de acción provechoso**" (último párrafo de la página 1 y primer párrafo de la página 2 de la memoria descriptiva de la solicitud denegada).

En este sentido, es claro que mediante la solicitud no se busca simplemente proporcionar compuestos "*alternativos*" como agonistas potentes y selectivos del adrenoreceptor β_2 , sino que lo que pretende adicionalmente es proporcionar compuestos que gracias a sus características mejoradas puedan ser adecuados para modificar el régimen de administración de los agonistas β_2 ya conocidos, **con el fin de lograr un perfil de acción prolongado.**

De acuerdo con lo anterior, se hace necesario resaltar ante esa Oficina que el compuesto objeto de la invención denegada cumple con dichos objetivos, toda vez que es mucho más potente y selectivo por los adrenoreceptores β_2 que los compuestos de la referencia D1, particularmente el compuesto del Ejemplo 3 sobre el cual fundamentó su argumentación el examinador, y presenta un perfil de acción prolongado que lo hace adecuado para una administración de dosis diaria única, tal como se demostrará más adelante, siendo estos resultados prueba suficiente de que la invención sí representa un aporte al estado de la técnica y que la actividad mejorada del compuesto reclamado resulta sorprendente e inesperada para la persona versada en la materia, quien de ninguna forma podría anticipar o predecir un comportamiento significativamente mejorado debido a unas modificaciones estructurales que tampoco podría derivar en forma obvia de las enseñanzas de D1, tal como se señaló en el punto anterior del presente escrito.

En este sentido, me permito señalar que en la argumentación presentada por el examinador se ha afirmado que "*El efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar compuestos derivados de fenetanolaminas que tienen una acción selectiva y potente en los adrenoreceptores β_2 . Sin embargo, **dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud**, por cuanto no parecen presentar una actividad selectiva y potente en los adrenoreceptores β_2 **en comparación con los compuestos del estado de la técnica**" (tercer párrafo de la página 6 de la Resolución No. 71642 ahora impugnada, resaltado fuera de texto), razón por la cual*

la persona versada en la materia realizaría las modificaciones estructurales resaltadas por el examinador "con el fin de obtener más compuestos con la misma actividad" (líneas 3 y 4 de la página 7 de la Resolución No. **71642**, resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los datos comparativos que se adjuntan al presente escrito como Anexo 1, relacionados con la potencia *in vitro* del compuesto reivindicado en la presente solicitud frente a la del compuesto del Ejemplo 3 de D1. Estos datos demuestran de manera contundente que el compuesto de la reivindicación 1 es significativamente más potente y selectivo respecto del adrenoceptor $\beta 2$ que el compuesto de D1 resaltado por el examinador, **toda vez que el compuesto de la invención presenta un valor de pEC50 de 9.4 frente a un valor de pEC50 para el compuesto del Ejemplo 3 de D1 de 7.1.**

En conexión con estos resultados experimentales, me permito señalar a esa Oficina que la diferencia encontrada en más de dos unidades dentro de una escala logarítmica como lo es la de pEC50 empleada **significa que el compuesto de la invención es más de 100 veces más potente que el compuesto del Ejemplo 3**, y consecuentemente que también es mucho más selectivo por el adrenoceptor $\beta 2$ que el mencionado compuesto de D1, lo que a todas luces corresponde a un resultado que no solo es sorprendente e inesperado a partir de las enseñanzas de D1, sino que además representa un significativo aporte al estado de la técnica, toda vez que el solicitante ha proporcionado a través de su invención una sustancia que es mucho más potente y selectiva por los adrenoceptores $\beta 2$ que los compuestos convencionalmente conocidos, lo que se traduce en una mejora respecto del régimen de administración de dicho compuesto, toda vez que es adecuado para un esquema de dosis diaria única, cumpliendo así con el propósito perseguido por la invención, tal como se expuso anteriormente, y confirmando así las afirmaciones realizadas en este sentido en la memoria descriptiva de la solicitud, en donde se expone lo siguiente: *"Compuestos de acuerdo con la presente invención también tienen el potencial para combinar efecto de larga duración con un comienzo rápido de acción. Además, ciertos compuestos han mostrado un exponente terapéutico mejorado en modelos animales relacionados con broncodilatadores de $\beta 2$ -agonista de larga actuación existentes. Además, los compuestos de la invención demuestran propiedades farmacocinéticas que reducirán la exposición sistémica relativa a la existencia de broncodilatadores del agonista $\beta 2$ de acción prolongada. Como*

tales, los compuestos de la invención pueden ser adecuados para administración de una vez diaria" (líneas 8 a 19 de la página 24 de la memoria descriptiva de la solicitud).

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que el compuesto específico que ha sido reivindicado se encuentra sometido actualmente a ensayos clínicos de Fase 3 para el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y, en este sentido, **los datos obtenidos a partir de la evaluación preclínica y clínica han confirmado que el compuesto tiene una duración de acción prolongada resultante en un perfil de administración de una vez al día, lo que representa una ventaja considerable toda vez que actualmente no existen agonistas beta comercialmente disponibles que tengan este tipo de acción prolongada**. Con el fin de sustentar estas afirmaciones, el solicitante se permite adjuntar adicionalmente como Anexo 2 copia informal de cuatro pósters que fueron presentados en la Conferencia Anual de la Sociedad Torácica Americana (ATS por sus siglas en inglés) en Nueva Orleans en Mayo de 2010, mediante los cuales se demuestra a través de estudios experimentales que el compuesto de la invención presenta efectivamente una acción prolongada como agonista de β_2 en ensayos *in vitro* de AMP cíclico e *in vivo* en animales, así como también que es bien tolerado y demuestra una broncodilatación prolongada en pacientes humanos con EPOC y en pacientes humanos asmáticos.

En relación con dicha información, me permito señalar que como los resúmenes de los pósters no incluyen la estructura ni el nombre químico del compuesto, el solicitante se permite adjuntar como Anexo 3 un extracto tomado del sitio en Internet de la Asociación Médica Americana (disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/365/vilanterol.pdf>) en el que se incluyen los nombres aprobados, el código del compuesto y su fórmula estructural, entre otros datos.

Ahora bien, respecto a los datos experimentales que se adjuntan al presente escrito, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que los mismos no habían sido aportados anteriormente por el solicitante dentro del trámite surtido, **porque no fue sino hasta la expedición de la Resolución ahora impugnada que se le comunicaron a mi representada objeciones fundamentadas en la**

existencia del Ejemplo 3 del documento D1. Por lo tanto, de manera atenta solicito sean recibidos y tenidos en cuenta los datos en mención, toda vez que a través de los mismos se corrobora la altura inventiva que efectivamente posee la materia objeto de la invención denegada respecto de las enseñanzas del estado de la técnica, toda vez que a través de los resultados experimentales allegados se puede apreciar sin lugar a dudas la existencia de un efecto técnico sorprendentemente mejorado que resultaría inesperado para la persona versada en la materia y que, se insiste, es debido a las características estructurales particulares que diferencian al compuesto reclamado de cualquier antecedente técnico contenido en el estado de la técnica citado.

De conformidad con los argumentos anteriormente expuestos, ese Despacho podrá apreciar que las afirmaciones realizadas en la Resolución No. **71642** de acuerdo con las cuales *"En efecto, si bien es cierto que la anterioridad sugiere una mitad enlazante representada por el grupo $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-O-(CH_2)-(CH_2)-O-(CH_2)-(CH_2)-$ y en la solicitud bajo estudio la mitad enlazante corresponde a $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-O-(CH_2)-(CH_2)-O-(CH_2)-$, también lo es que el técnico normalmente versado en la materia esperaría, con gran expectativa de éxito, preparar compuestos derivados de fenetanolaminas variando el grupo alquileo (un etileno por un metileno) para obtener más compuestos con la misma actividad, tal es el caso de la actual solicitud donde no se observa que dichos cambios generen un efecto técnico inesperado"* (primer párrafo de la página 11 de la Resolución No. **71642** ahora impugnada), carecen de validez y de fundamentos técnicos para sustentar la negación del privilegio de patente solicitado por las siguientes razones:

(i) La variación de un grupo etileno por un grupo metileno **en la posición resaltada no es posible, toda vez que D1 excluye explícitamente la opción de que n sea 1 (n es un entero de 2 a 7 de acuerdo con la definición de la página 5 de dicha referencia)**. Por lo tanto, dicha modificación sería contraria a las enseñanzas de D1, por lo que la persona versada en la materia no tendría motivación alguna para considerarla;

(ii) No existe ninguna sugerencia en D1 que conduzca a la persona versada en la materia a definir las variables X, Y, Q, k, m y n como el grupo enlazante $-(CH_2)-$

(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-O-(CH₂)-(CH₂)-O-(CH₂)- del compuesto específico objeto de la solicitud por encima de todas las combinaciones posibles para tales variables;

(iii) El compuesto reivindicado en la solicitud denegada no corresponde a una "alternativa" para obtener "más compuestos con la misma actividad", tal como ha sido demostrado a través de los datos experimentales aportados por el solicitante, ya que si bien dicho compuesto exhibe actividad farmacológica como agonista del adrenoreceptor β_2 , su actividad **es significativamente mejorada en términos de potencia y selectividad frente a la de los compuestos de D1, particularmente frente al compuesto del Ejemplo 3 del documento citado**; por lo que

(iv) Contrario a lo afirmado por el examinador técnico a cargo del presente caso, **si se observa un efecto técnico sorprendente e inesperado debido a las características estructurales del compuesto específico reclamado por mi representada**, toda vez que son precisamente esas diferencias estructurales las que permiten obtener una sustancia química mucho más potente y selectiva respecto de los adrenoreceptores β_2 , de forma tal que es **adecuada para administración de una sola dosis diaria, superando así un prejuicio técnico existente en el estado de la técnica, correspondiente al hecho de que no se conocían agonistas de β_2 de acción prolongada.**

Ahora bien, a la luz de estos hechos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las consideraciones expuestas por la Secretaría General de la Comunidad Andina en el Manual Andino de Patentes, relevante publicación que reconocemos no es de carácter vinculante para el Despacho pero que corresponde a una importante referencia en tanto que allí se expresa el sentir de la Secretaría General respecto de la evaluación de patentabilidad que deben realizar los examinadores de patentes de las diversas oficinas de patentes de los países miembros de la Comunidad Andina, en donde se manifiesta lo siguiente en relación con el análisis del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud:

"... a) ¿Cuándo un compuesto químico o composición química tienen nivel inventivo?

- el compuesto **tiene una estructura inesperada** (caso poco frecuente); ó,

- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. **El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados**). ...⁴ (resaltado fuera del texto)

De conformidad con lo anterior, se puede afirmar sin lugar a dudas que:

(a) No es posible de ninguna forma para la persona medianamente versada en la materia, derivar de forma obvia la estructura del compuesto específico objeto de la invención denegada a partir de las enseñanzas generales del documento D1, que repetimos no solo **excluye explícitamente una de las características estructurales de dicho compuesto**, sino que además carece de sugerencias que conduzcan a la persona versada a las demás porciones de la molécula; y

(b) Es gracias a la presencia de la combinación de características estructurales que conforman el compuesto reivindicado que se observa **una mejoría sorprendente e inesperada en las propiedades de selectividad y potencia** del mencionado compuestos como agonista β_2 , de tal forma que se proporciona por primera vez al estado de la técnica con un agonista de β_2 de acción prolongada que permite un régimen de dosificación diario unitario, **lo que corrobora, por tanto, el nivel inventivo de la materia reivindicada en la solicitud bajo estudio frente al estado del arte más cercano, toda vez que es evidente el aporte técnico de la invención sobre las enseñanzas de D1.**

Por lo tanto, se ha demostrado no solo que a lo largo del trámite surtido el solicitante proporcionó argumentos claros y técnicamente bien fundamentados para confirmar la altura inventiva de la solicitud rechazada, sino además que en la Resolución ahora impugnada se ha tomado la decisión de negar el privilegio de patente solicitado con base en argumentos sin fundamento técnico y que corresponden a una interpretación errónea y en retrospectiva de la información técnica proporcionada por D1 que no es de recibo como parte de un análisis de patentabilidad realmente objetivo.

⁴ Ibid Página 4, Ver p. 82

En consecuencia, **el compuesto 4-((1*R*)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)-fenol y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables objeto de la presente solicitud poseen la altura inventiva requerida respecto de las enseñanzas del documento D1, y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

III. CONCLUSIONES

(1) La expedición y en si mismo el contenido de la Resolución Número **71642**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 22 de Diciembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 31 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para el objeto de la invención de la referencia, se erige como una clara e indiscutible violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que la materia objeto de la invención rechazada cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo, tal como se ha demostrado a través de los argumentos anteriormente presentados.

(2) En efecto, en atención a los argumentos tanto jurídicos como técnicos presentes en este escrito, es completamente claro que el objeto de la solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que el único documento citado como estado de la técnica más cercano es completamente silencioso respecto de las características estructurales particulares del compuesto específico reivindicado por el solicitante, así como tampoco contiene enseñanzas que pudieran sugerir o motivar a la persona versada en la materia a considerar tales características técnicas específicas, por lo que no puede afectar la altura inventiva de un objeto como el reclamado en la invención denegada.

(3) En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar compuestos agonistas del adrenoreceptor $\beta 2$ con potencia y selectividad mejoradas adecuado para un régimen de administración de una sola dosis diaria, no encontraría en el documento citado sugerencia alguna que le permitiera llegar a dicho resultado, así como tampoco podría anticipar que efectivamente son tales diferencias las que conducen a un efecto

mejorado que sin lugar a dudas resulta sorprendente y completamente inesperado para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de tal documento.

Por lo tanto, y en aras de restablecer los derechos vulnerados al solicitante, tal y como fue explicado a lo largo del presente escrito, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar en su totalidad la Resolución Número 71642.

IV. PODER

Finalmente me permito recordarle a este Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado ante dicha entidad con mi memorial de 8 de Septiembre de 2004.

V. ANEXOS

Adjunto me permito presentar:

- i) Anexo 1: Datos comparativos de potencia *in vitro* entre el compuesto de la reivindicación 1 y el compuesto del Ejemplo 3 del documento EP286242;
- ii) Anexo 2: Copia informal de los pósters presentados en la Conferencia Anual de la Sociedad Torácica Americana en Nueva Orleans en Mayo de 2010; y
- iii) Anexo 3: extracto tomado del sitio en Internet de la Asociación Médica Americana en donde se proporcionan diversos datos sobre el compuesto de la invención.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39 690713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 05 ENL 2011
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

C.C. 1.653.393.013

VoBo



ANEXO 1

Solicitud de Patente Colombiana No. 04-021.965

Datos comparativos de potencia *in vitro* entre el compuesto de la reivindicación 1 y el compuesto del Ejemplo 3 del documento EP286242.

Compuesto	pEC ₅₀		
	β2 (rango)	β1 (rango)	β3 (rango)
GW642444A (compuesto de la reivindicación 1)	9,4 (9,21 – 9,59, n=8)	6,4 (6,14 – 6,53, n=8)	6,1 (5,16-6,53, n=8)
GR53141X (compuesto del Ejemplo 3 de D1)	7,1 (6,58 – 7,41, n=6)	5,2 (4,81-5,48, n=6)	5,5 (5,28 – 5,71, n=6)

La potencia de los compuestos se evaluó en un ensayo de AMP cíclico de célula entera, similar al descrito en la solicitud de patente:

La potencia en los adrenoreceptores beta1 y beta3 humanos se determinó por estudios funcionales usando células ováricas de hámster chino transfectadas con ya sea el adrenoreceptor beta1 humano o el adrenoreceptor beta3 humano. La actividad agonista se evaluó mediante la medición de los cambios en el AMP cíclico intracelular. Para los compuestos particularmente preferidos de la invención, la selectividad para los adrenoreceptores beta2 por sobre los adrenoreceptores beta1 fue típicamente de 10 veces o más. La selectividad para los adrenoreceptores beta2 por sobre los adrenoreceptores beta3 fue típicamente de 5 veces o más.

En la solicitud de patente la potencia se expresó como "valores de IC₅₀ inferiores a 1 μM". En el experimento anterior, la potencia se expresó como el pEC₅₀. La relación entre estas medidas es:

pEC₅₀ = -log IC₅₀

Adicionalmente, "valores de IC₅₀ inferiores a 1 μM" = pEC₅₀ por encima de 6

Los datos presentados en la tabla muestran claramente que el compuesto de la reivindicación 1 significativamente más potente y selectivo para el receptor β2 que el compuesto del Ejemplo 3 de D1.

ANEXO 2

ABSTRACT

GW642444 is a novel LABA with inherent 24-hour activity in development for inhaled once-daily administration in combination with an inhaled corticosteroid for both COPD and asthma. We describe here its potency and intrinsic efficacy at β_2 -adrenoceptors and selectivity compared with β_1 and β_3 -adrenoceptors in *in vitro* functional assays.

Methods: Chinese hamster ovary (CHO) cells or membranes expressing recombinant human β_1 , β_2 or β_3 -adrenoceptors were re-suspended in stimulation buffer and exposed to compound for 30–60 minutes depending on the protocol. Increases in cAMP were determined using either whole cells in a LANCE™ cAMP assay or membranes in a fluorescence polarization (FP) assay as per each kit's instructions. pEC_{50} and asymptote values for each agonist were determined.

Results: GW642444 had a pEC_{50} of 10.4, which was similar to that of formoterol (pEC_{50} = 10.1) and significantly greater than that of salmeterol (pEC_{50} = 9.5), indacaterol (pEC_{50} = 9.5) and salbutamol (pEC_{50} = 7.3). GW642444 had >1000 fold β_2 selectivity over β_1 and β_3 -adrenoceptors similar to salmeterol but significantly more selective than formoterol, indacaterol and salbutamol. Due to the better coupling of cAMP production in the LANCE™ cAMP assay, an FP cAMP assay which was capable of differentiating intrinsic efficacy (IE) was developed. GW642444 (IE = 0.7) had a similar intrinsic efficacy to indacaterol (IE = 0.86) but greater than salmeterol (IE = 0.41) and lower than R,R-formoterol (IE = 0.96) or isoprenaline (IE = 1).

Conclusion: GW642444 is a potent, highly selective β_2 -adrenoceptor agonist with greater intrinsic efficacy than salmeterol. It has a greater potency than indacaterol and salbutamol. In addition, it has significantly greater β_2 -adrenoceptor selectivity than formoterol, indacaterol and salbutamol.

INTRODUCTION

- Vilanterol trifenate (VI, GW642444M) is a novel long-acting β_2 agonist in development for once-daily administration in combination with the inhaled corticosteroid fluticasone furoate for the treatment of COPD and asthma.
- This study investigates the potency and intrinsic efficacy of vilanterol at β_2 -adrenoceptors and selectivity compared with β_1 and β_3 -adrenoceptors in *in vitro* functional assays in comparison with indacaterol, formoterol, salmeterol, salbutamol and isoprenaline.

METHODS

Cell culture

- Chinese hamster ovary (CHO) cells, stably expressing either the human β_1 , β_2 or β_3 receptors, were harvested from culture and either frozen down for the LANCE™ cAMP assay or made into membranes for the fluorescent polarization (FP)-cAMP assay.

Measurement of cAMP using TR-FRET LANCE™ assays for measurement of β_1 , β_2 or β_3 potency

- CHO cells expressing either β_1 , β_2 or β_3 receptor were thawed at 37°C and re-suspended in stimulation buffer (HBSS containing 0.01% BSA, 500µM IBMX, 5mmol/L HEPES adjusted to pH 7.4 with KOH).
- Cells (10,000 cells/well) were added to a 384-well plate containing test compound, followed by antibody solution (stimulation buffer containing Alexa fluor 647).
- Plates were incubated for 30min at room temperature before addition of detection mixture (europium WB044-labelled streptavidin and biotin cAMP in detection buffer).
- Plates were covered and incubated at room temperature for 4h before reading on a ViewLux Microplate Imager.
- Data were normalized. A four parameter logistic fit of the data was performed to determine the pEC_{50} .

Measurement of β_2 intrinsic efficacy assay using the FP-cAMP assay

- CHO β_2 membranes were defrosted and diluted in assay buffer (50mM HEPES, 10mM MgCl₂, 100mM NaCl, pH7.4 (with KOH), 10µM IBMX, 10mM GTP).
- cAMP antibody mix was added to assay buffer containing 1mM ATP. Equal volumes of membrane mix and cAMP antibody mix were added to each well of a 384 well plate containing test compound (in DMSO at 20X the final assay concentration).
- The plate was covered and incubated for 60min at room temperature. Detection buffer containing tracer (fluor-cAMP) was added and the plate was incubated for 1h at room temperature.
- FP was determined by reading the plate on a Molecular Devices analyser. A standard cAMP curve was run to enable the cAMP concentrations to be determined.

- A four parameter logistic fit was then performed on the raw mP data for the cAMP standard curve and the raw FP data for all the curves was back calculated to determine the cAMP concentration. Four parameter logistic fits were performed on the cAMP data to determine pEC_{50} and maximum asymptote values.
- To determine the intrinsic efficacy the fitted maximum asymptote for the test drug was divided by that obtained for isoprenaline.

RESULTS

Comparative LABA potency and selectivity

- Vilanterol had a similar mean pEC_{50} value to that of formoterol but was significantly greater than indacaterol, salmeterol, salbutamol and isoprenaline ($p<0.0001$).
- Vilanterol had a significantly greater β_2 selectivity over β_1 and β_3 than formoterol, indacaterol, salbutamol and isoprenaline but was similar to that of salmeterol (Table 1).

Table 1. β_1 , β_2 and β_3 potency values obtained in the TR-FRET LANCE™ cAMP assay

	β_1	β_2	β_3	β_2/β_1	β_2/β_3
Vilanterol	10.4 ± 0.05 21	7.0 ± 0.03 22	2425	7.4 ± 0.03 10	1007*
Indacaterol	9.5 ± 0.08* 12	8.3 ± 0.04 21	18*	8.2 ± 0.03 10	20*
Isoprenaline	8.4 ± 0.04* 373	9.0 ± 0.02 305	0.75*	8.5 ± 0.02 21	0.83*
Salmeterol	9.8 ± 0.1* 25	6.3 ± 0.17 22	2906	6.5 ± 0.13 26	2071
Formoterol	10.1 ± 0.08 12	9.0 ± 0.03 12	149*	8.4 ± 0.03 10	59*
Salbutamol	7.3 ± 0.03* 28	5.6 ± 0.03 24	27*	6.3 ± 0.05 12	9*

*p<0.0001 vs vilanterol (ANOVA type model and p values adjusted using Holm's method)

Comparative LABA intrinsic efficacy

- Vilanterol and indacaterol have a similar intrinsic efficacy which is significantly greater than salmeterol.
- Vilanterol has significantly less intrinsic efficacy than formoterol (Table 2).

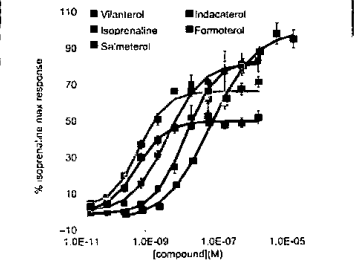
Table 2. β_2 intrinsic efficacy values obtained in the FP-cAMP assay

	IE	SE	n
Vilanterol	0.70	0.03	12
Indacaterol	0.85	0.02	4
Isoprenaline	1*	–	115
Salmeterol	0.41*	0.01	118
Formoterol	0.96*	0.04	8

*p<0.0001 vs vilanterol (ANOVA type model and p values adjusted using Holm's method)

- Figure 1 shows that vilanterol had a greater intrinsic efficacy than salmeterol in this assay.

Figure 1. Representative vilanterol, indacaterol, isoprenaline, formoterol and salmeterol concentration-response in the FP-cAMP assay from one experiment



CONCLUSIONS

Vilanterol is a highly selective, potent β_2 -adrenoceptor agonist with a significantly greater intrinsic activity than salmeterol. Vilanterol has a greater β_2 potency than indacaterol and salbutamol. Vilanterol has a significantly greater β_2 selectivity over β_1 and β_3 than either formoterol, indacaterol or salbutamol.

REFERENCE

1. Holm S. Scand J Stat 1979;5:65–70.

ACKNOWLEDGEMENTS

- This study was sponsored by GlaxoSmithKline.
- Editorial support was provided by Geoffrey Water and David Oulter in GlaxoSmithKline Communications Ltd and was funded by GlaxoSmithKline.

ABSTRACT

GW642444 is a novel, potent, selective β_2 agonist with inherent 24 hour activity under development for once-daily administration either as monotherapy for COPD or in combination with an inhaled corticosteroid for both COPD and asthma. We describe here the preclinical pharmacological profile of GW642444.

GW642444 is a potent agonist in human functional cellular assays¹. In isolated, electrically stimulated, guinea pig trachea strips, GW642444 (pEC_{50} 8.6) was equipotent with formoterol (pEC_{50} 8.6) and more potent than salmeterol (pEC_{50} 6.7) or indacaterol² (pEC_{50} 7.0). GW642444, formoterol and indacaterol had a more rapid onset of activity when compared with salmeterol. On removal of GW642444 the tissue showed no recovery after 1 hour, suggesting a long duration of action similar to that observed with salmeterol and in contrast with isoprenaline (rapid and full recovery) or formoterol (slow but continuous recovery). GW642444 was shown to be antagonized in a competitive manner by propranolol. Sotalol perfusion reversed the relaxant effect of GW642444 and upon withdrawal of sotalol there was a reassertion of this effect indicating a long duration of activity of GW642444. A similar retention of relaxant activity has been reported for salmeterol.

GW642444 inhibits histamine-induced bronchoconstriction when administered to conscious guinea pigs as a nebulized solution, determined by measurements of PenH in a whole body plethysmograph, and is equipotent to salmeterol. At equieffective doses the duration of action is similar to salmeterol and longer than formoterol; however unlike salmeterol, GW642444 duration increases in a dose-dependent manner.

In conclusion, GW642444 is a potent and selective inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, with fast onset of action and long duration both in vitro and in vivo and a once-daily dosing profile.

- Potency, onset time and duration were measured using EFS, immersed tracheal strips. The magnitude of the EFS-contraction was measured pre- and post-compound addition, and at 1h post removal of compound to determine duration of action profile.
- Concentration-response curves (CRC) were generated across tissues to determine potency.
- The onset time was measured as the time taken to reach half the maximal inhibition obtained for an $-EC_{50}$ concentration of compound.
- Propranolol antagonism was determined using tracheal rings set up in immersion baths pre-contracted with histamine. Vilanterol cumulative CRCs were obtained in the absence and presence of propranolol (30min pre-incubation).

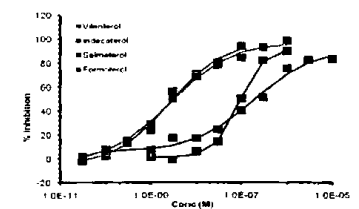
IN VITRO RESULTS

Table 1. Comparative LABA potency and onset time in EFS guinea pig trachea

	EC_{50} μ M	pEC_{50}	Onset time (min)	Duration time (min)
Vilanterol	2.7	8.57	9	6
Indacaterol	89.2	7.05	5	4
Salmeterol	184	6.73	4	14
Formoterol	2.5	8.59	4	4

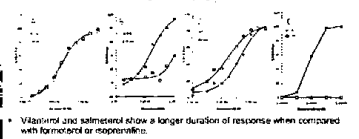
- Vilanterol and formoterol have a similar potency which is greater than that of indacaterol and salmeterol.
- Vilanterol, formoterol and indacaterol have faster onset times than salmeterol.

Figure 1. Concentration dependent inhibition of EFS guinea pig trachea with vilanterol, salmeterol, indacaterol and formoterol



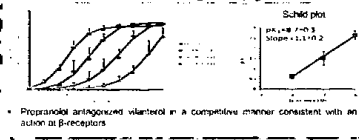
- Vilanterol and formoterol show a similar concentration dependent inhibition of EFS trachea.

Figure 2. Duration of action of vilanterol (A), formoterol (B), salmeterol (C) and isoprenaline (D) in EFS guinea pig trachea



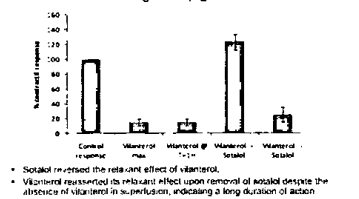
- Vilanterol and salmeterol show a longer duration of response when compared with formoterol or isoprenaline.

Figure 3. Propranolol antagonism of vilanterol in histamine-contracted guinea pig trachea



- Propranolol antagonized vilanterol in a competitive manner consistent with an action at β_2 -adrenoceptors.
- Sotalol washout studies using superfused EFS trachea strips were inhibited by a maximal vilanterol concentration.
- Vilanterol superfusion was ceased 1h before superfusion of 10 μ M sotalol was initiated. Sotalol was withdrawn once a maximal response was elicited.
- The tissue was superfused with Krebs for a further 2h.

Figure 4. Sotalol washout in superfused EFS guinea pig trachea



- Sotalol reversed the relaxant effect of vilanterol.
- Vilanterol reasserted its relaxant effect upon removal of sotalol despite the absence of vilanterol in superfusion, indicating a long duration of action.

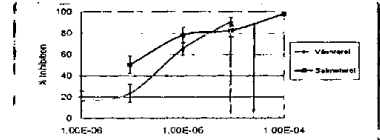
IN VIVO METHODS

- Dunkin Hartley guinea pigs (M&F, 450–550g) were exposed to histamine (1mM) by nebulized aerosol for 1.4min, and airway responsiveness (PenH AUC) measured in a Buxco plethysmograph as described in Hamelmann et al³, for 15min after challenge.

- In potency studies, animals were pre-dosed with a single concentration of β_2 agonist (2min aerosol) 30min before histamine and results expressed as % inhibition of bronchoconstriction compared with vehicle-dosed animals.
- In duration studies, animals were repeat challenged at time points shown after agonist administration (2min aerosol) and compared with vehicle dosed controls to give % inhibition over time, with duration determined as 50% protection against histamine-induced bronchoconstriction (unpaired T-test).

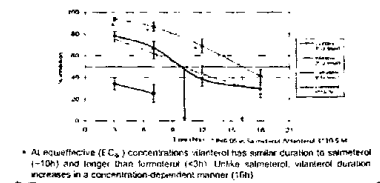
IN VIVO RESULTS

Figure 5. In vivo potency of vilanterol and salmeterol in the conscious guinea pig



- Vilanterol has similar potency (EC_{50} $\approx 3 \times 10^{-6}$ M) compared to salmeterol (5×10^{-6} M) when delivered as a nebulized aerosol in the conscious guinea pig.

Figure 6. Duration of inhibition of histamine-induced bronchoconstriction in the conscious guinea pig



- At ineffective (EC_{50}) concentrations vilanterol has similar duration to salmeterol ($\approx 10h$) and longer than formoterol ($<3h$). Unlike salmeterol, vilanterol duration increases in a concentration-dependent manner (15a).

CONCLUSIONS

Vilanterol is a potent and selective inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, with fast onset of action and long duration both in vitro and in vivo and a once-daily dosing profile.

REFERENCES

1. Barrett V, et al. Poster AA451, A152010.
2. Hamelmann E, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997;159:766–775.

ACKNOWLEDGEMENTS

- This study was sponsored by GlaxoSmithKline.
- Editorial support was provided by Geoffrey Waller and David Cullen at GenSiter-Caldwell Communications Ltd and was funded by GlaxoSmithKline.



Kempsford RD, Norris V, Sledzler SK

GlaxoSmithKline R&D, Stockley Park, Middlesex, UB11 1BT, United Kingdom

ABSTRACT

Rationale: GW62444 is a novel inhaled LABA with inherent 24 hour activity in vitro in development for once-daily administration as monotherapy (for COPD) and in combination with an inhaled corticosteroid (for both COPD and asthma). This study was conducted to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics and duration of action (FEV₁ over 24h) of single doses of GW62444 in asthmatic patients.

Methods: This was a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Male (n=22) mild to moderate persistent asthma patients (mean (range) age 37 years (21-60), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) % predicted 78.6% (60.2-104.2) and FEV₁ reversibility 18.5% (1.7-34.1)) received single inhaled doses of GW62444 (25, 50 and 100mcg) or placebo. Adverse events (AEs), vital signs, ECG (12-lead ECG and Holter monitoring), FEV₁, and GW62444 plasma pharmacokinetics (AUC, C_{max} and T_{max}) were determined up to 24h after dosing.

Results: GW62444 (25-100mcg) was well tolerated in asthmatic patients. The incidence and severity of AEs was comparable to placebo. There were no serious AEs. One patient was withdrawn after 25mcg GW62444 (elevated heart rate associated with an upper respiratory tract infection) and one after placebo (asymptomatic ventricular tachycardia). Following GW62444 administration there were no clinically significant abnormalities in vital signs, 12-lead ECG, QTc, Holter ECG, blood glucose or potassium. All GW62444 doses produced increases in FEV₁ from as early as 5min after dosing (up to 288ml vs placebo; 95% CI 196, 380) which were maintained up to 24h post-dose. At 23-24h after dosing with GW62444 25, 50 and 100mcg mean FEV₁ (difference from placebo (95% CI)) values were 273ml (178, 369), 242ml (158, 326) and 321ml (233, 410), respectively indicating a 24h duration of action. GW62444 was rapidly absorbed into plasma (median T_{max} at 10min) with systemic exposure increasing in an approximately dose proportional manner across the GW62444 dose range (25-100mcg).

Conclusions: Single doses of inhaled GW62444 (25-100mcg) were well tolerated in patients with mild to moderate persistent asthma with no clinically significant unwanted systemic effects. GW62444 produced a rapid and prolonged bronchodilation over 24h suggesting the potential for once daily administration in asthma.

INTRODUCTION

Vilanterol trifenate (VI; GW62444M) is an inhaled long-acting beta₂ agonist (LABA) with inherent 24h activity in vivo which is in development for once-daily administration as monotherapy (for COPD) and in combination with the inhaled corticosteroid fluticasone furoate (for both COPD and asthma).

This study was conducted to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics and duration of action (FEV₁ over 24h) of single doses of VI in asthmatic patients.

OBJECTIVES

Primary

- To evaluate the safety and tolerability of single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with persistent asthma.

Safety and tolerability

- Single doses of VI (25-100mcg) were well tolerated in patients with persistent asthma.

Secondary

- To determine the rate of onset, duration and extent of bronchodilation of single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with persistent asthma.
- To evaluate the extra-pulmonary pharmacodynamic effects of single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with persistent asthma.
- To evaluate the systemic pharmacokinetics of single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with persistent asthma.

METHODS

- This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study.
- Male, currently non-smoking patients with chronic stable (within 4 weeks of screening) mild to moderate persistent asthma, a screening pre-bronchodilator FEV₁ >60% predicted, able to demonstrate reversibility to 400mcg albuterol (salbutamol) (FEV₁ increase of ≥12% and ≥200ml over baseline) and receiving 200-500mcg/day fluticasone propionate or equivalent.
- LABA, isotropic and oral leukotriene inhibitors were prohibited from 1 week before screening until follow-up. Inhaled albuterol could be used during the study but had to be withheld for at least 6h before screening and before each dose of study drug.
- Each patient received single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) and placebo as a dry powder from a DISKUS™ device (Aerolabs) on separate occasions 7-14 days apart.
- FEV₁, heart rate (HR), 12-lead ECG (QTcF) interval, plasma vilanterol concentrations and whole blood potassium and glucose were measured pre-dose and at intervals up to 24h after dosing.
- Adverse events (AEs) were recorded, pre- and post-dose laboratory safety screens were performed and cardiac Holter ECG monitoring was conducted for 24h after each dose.

RESULTS

Demographics

- Patient demographics are given in Table 1. Twenty-two male patients with persistent asthma participated in the study with 21, 21, 19 and 20 patients receiving placebo and 25, 50 and 100mcg VI, respectively.

Table 1. Demographic details

Age, years (mean (range))	36.9 (21-60)
Sex (n (%))	male 22 (100)
Body mass index, kg m ⁻² (mean (range))	25.65 (19.3-29.7)
Height in cm (mean (range))	178.5 (169-191)
Weight in kg (mean (range))	79.2 (64.4-96.2)
FEV ₁ , % predicted (mean (range))	78.6 (60.2-104.2)
FEV ₁ , % reversibility, mean (range)	18.5 (1.7-34.1)

Table 2. Most frequently reported adverse events (reported by more than one patient)

Adverse event	VI dose			
	Placebo (N=21)	25mcg (N=21)	50mcg (N=19)	100mcg (N=20)
Any event	9 (43)	12 (57)	3 (16)	6 (30)
Headache	3 (14)	4 (19)	1 (5)	3 (15)
Chest discomfort	1 (5)	0	0	1 (5)
Application site rash	0	1 (5)	0	1 (5)
Cough	1 (5)	1 (5)	0	0
Urinary tract infection	1 (5)	1 (5)	0	0
Ventilator contraindications	1 (5)	1 (5)	0	0
Nasopharyngitis	1 (5)	0	0	0
Nausea	0	1 (5)	1 (5)	0

Table 3. FEV₁ (mL) difference from placebo at 5 min and 23-24h following single dose VI (25-100mcg) in asthmatic patients

Comparison	Time post dose	Difference (mL) in adjusted means (SE)		95% confidence interval of means
		5 min	23-24h	
25mcg-placebo	5 min	216 (46)	124, 305	
50mcg-placebo	5 min	210 (47)	117, 303	
100mcg-placebo	5 min	288 (46)	156, 380	
25mcg-placebo	23-24h	273 (48)	178, 369	
50mcg-placebo	23-24h	242 (43)	158, 326	
100mcg-placebo	23-24h	321 (46)	233, 410	

Table 4. Summary of extra-pulmonary pharmacodynamic data following single dose VI (25-100mcg) in asthmatic patients

Parameter	Comparison (test:ref)	Difference in adjusted means (SE)	95% Confidence interval of means
Maximum heart rate (b/min)	25mcg-placebo	-3.2 (2.0)	-7.2, 0.8
	50mcg-placebo	2.1 (1.9)	-1.6, 5.8
	100mcg-placebo	5.1 (1.7)	1.3, 8.9
Maximum QTcF (msec)	25mcg-placebo	2.5 (2.6)	-3.0, 7.6
	50mcg-placebo	4.3 (2.4)	-0.5, 8.0
	100mcg-placebo	8.8 (2.5)	4.8, 12.7
Minimum potassium (mmol/L)	25mcg-placebo	0.1 (0.1)	-0.1, 0.2
	50mcg-placebo	-0.1 (0.1)	-0.3, 0.1
	100mcg-placebo	0.0 (0.1)	-0.2, 0.2
Maximum glucose (mmol/L)	25mcg-placebo	0.0 (0.1)	-0.3, 0.2
	50mcg-placebo	0.0 (0.1)	0.0, 0.5
	100mcg-placebo	0.1 (0.1)	-0.2, 0.3

Table 5. Summary of vilanterol pharmacokinetic parameters in asthmatic patients

VI Dose (mcg)	N (n)	C _{max} (ng/mL)*	T _{max} (h)*	AUC (h·ng/mL)*	T _{1/2} (h)*
25	21 (15)	95.4 (11.4)	0.17 (0.1-1.0)	70.5 (72.8)*	1.00 (0.2-4.1)
50	19 (15)	204.8 (43.1)	0.17 (0.1-0.3)	143.3 (61.3)	2.00 (0.7-4.1)
100	20 (20)	341.6 (78.9)	0.17 (0.1-1.1)	440.7 (127.4)	4.05 (0.8-24.2)

*n represents the number of patients in the pharmacokinetic population
*n represents the number of patients in the pharmacokinetic population
*Geometric mean (CV%)
*Median (range)
*n=17

Figure 1. Mean FEV₁ profile (0-24h) following single dose VI (25, 50 and 100mcg) and placebo in asthmatic patients

Figure 2. Median vilanterol plasma concentration following single dose VI (25, 50 and 100mcg) in asthmatic patients

CONCLUSIONS

- Single doses of inhaled vilanterol trifenate (25-100mcg) were well tolerated in patients with mild to moderate persistent asthma with no clinically significant unwanted systemic effects.
- Vilanterol trifenate (25-100mcg) produced a rapid and prolonged bronchodilation over 24h suggesting the potential for once-daily administration in asthma.

REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA). Canada 2006.
- Kempsford RD, et al. Presented at ATS International Conference, New Orleans, May 14-19, 2010 Abstract 4077.

ACKNOWLEDGEMENTS

- This study was sponsored by GlaxoSmithKline (ClinicalTrials.gov: NCT00463597, protocol number 622-100996).
- Editorial support was provided by Geoffrey Weller and David Collier at GlaxoSmithKline Communications Ltd and was funded by GlaxoSmithKline.
- The study was conducted in the UK by MEU (Manchester), Phoenix (Harrow) and Quinlan GDRU (London).

GlaxoSmithKline

Presented at the Annual Conference of the American Thoracic Society (ATS), New Orleans, LA, USA, 14-19 May 2010

ABSTRACT

Rationale: GW642444 is a novel inhaled LABA with inherent 24 hour activity *in vitro* in development for once-daily administration as monotherapy (for COPD) and in combination with an inhaled corticosteroid (for both COPD and asthma). This study was conducted to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and duration of action (FEV₁ over 24h) of single doses of GW642444 in COPD patients.

Methods: This was a double-blind, placebo-controlled, crossover study in 20 male and female COPD patients (mean age 62.3 years [range: 48-75]) with a documented clinical history of mild/moderate COPD (FEV₁ [% predicted] <40% and <80%, and a smoking history of >10 pack years) who received single inhaled doses of GW642444 (25, 50 and 100mcg) or placebo. Adverse events (AEs), vital signs, ECG (12-lead and Holter monitoring), FEV₁ and GW642444 plasma pharmacokinetics (AUC, C_{max} and t_{max}) were determined up to 24h after dosing.

Results: GW642444 (25-100mcg) was well tolerated in COPD patients. The incidence and severity of AEs was comparable to placebo. Following dosing with GW642444 there were no serious AEs or withdrawals due to AEs and no clinically significant laboratory, vital sign or 12-lead ECG, QTC or Holter ECG abnormalities. Increases in FEV₁ were seen from as early as 5min after dosing (treatment difference vs. placebo of up to 133mL (95% CI: 25, 241)) and were maintained up to 24h post-dose. At 23-24h after dosing with GW642444 25, 50 and 100mcg adjusted mean FEV₁ (95% CI) values were 190mL (88, 292), 206mL (100, 312) and 210mL (67, 354) greater than placebo respectively, indicating a 24h duration of action at all doses. GW642444 was rapidly absorbed into plasma (median t_{max} at 10min) with systemic exposure increasing in an approximately dose proportional manner across the GW642444 dose range (25-100mcg).

Conclusion: Single doses of inhaled GW642444 (25-100mcg) were well tolerated, well tolerated and well tolerated.

INTRODUCTION

Vilanterol trifenate (VI; GW642444M) is a novel inhaled long-acting beta₂ adrenoceptor agonist (LABA) with inherent 24 hour activity *in vitro* in development for once-daily administration as monotherapy (for COPD) and in combination with an inhaled corticosteroid (for both COPD and asthma).

This study was conducted to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single inhaled doses of VI in patients with COPD.

OBJECTIVES

- Primary**
- To evaluate the safety and tolerability of single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with COPD.
- Secondary**
- To evaluate the pulmonary and extra-pulmonary pharmacodynamic effects of single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with COPD.
 - To evaluate the systemic pharmacokinetics following single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) in patients with COPD.

METHODS

- This was a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ascending, incomplete block, crossover study.
- Male and female (of non-child bearing potential) patients with a documented clinical history of mild/moderate COPD, post-bronchodilator FEV₁ to forced vital capacity (FVC) ratio (FEV₁/FVC) <0.70, % predicted FEV₁ <40% and <80% and a smoking history of >10 pack years.
- LABAs were prohibited from 48h before screening until follow up and isotropium was prohibited from 2 weeks before screening until follow up. Inhaled corticosteroids were permitted up to a dose of 1000mcg/day of fluticasone propionate or equivalent provided the dose was stable. Inhaled albuterol (salbutamol) could be used during the study but had to be withheld for at least 6h before screening and before each dose of study drug.
- Single inhaled doses of VI (25, 50 and 100mcg) and placebo were administered as a dry powder from a DISKUS™ device (AM dosing) on separate occasions separated by 7-14 days.
- FEV₁, heart rate 12-lead ECG (QTcF) interval, plasma vilanterol concentrations and whole blood potassium and glucose were measured before and at intervals up to 24h after each dose.
- Adverse events (AEs) were recorded, pre-and post-dose. Laboratory safety screens were performed at baseline and at screening. Side effects were recorded at baseline and at screening.

Table 1. Demographic details

Age, years (mean (range))	62.3 (48-75)
Sex, n (%)	
Female	12 (60)
Male	8 (40)
FEV ₁ (% predicted) (mean (range))	31.4 (10.3-41.0)
Pre-bronchodilator FEV ₁ (% predicted) (mean (range))	28.1 (10.3-37.0)
Post-bronchodilator FEV ₁ (% predicted) (mean (range))	31.4 (10.3-41.0)
Weight (kg) (mean (range))	77.5 (50-105)
Weight (kg) (mean (range))	77.5 (50-105)

Safety and tolerability

- VI (25-100mcg) administered as single doses was well tolerated. There were no serious AEs or AEs that led to withdrawal.
- A total of 5 adverse events, all described as 'mild', were reported during the study: 2 following placebo (headache and nasopharyngitis), 1 following 25mcg VI (headache) and 2 following 50mcg VI (nasopharyngitis and dysgeusia [taste disturbance/sweet]). There were no AEs at the 100mcg VI dose and no reports of tremor.
- There were no laboratory safety tests, vital signs ECG (12-lead or 24h Holter ECG) findings of clinical significance.

Pharmacodynamics

- Increases in FEV₁ were seen from as early as 5min after dosing and were maintained up to 24h post-dose (Table 2 and Figure 1), indicating a 24h duration of action at all doses.
- VI had no effects on heart rate, QTc(F), blood glucose or potassium (Table 3).

Table 2. FEV₁ (mL; difference from placebo) at 5 min and 23-24h following single dose VI (25-100 mcg) in COPD patients

Time post-dose (h)	25mcg placebo	50mcg placebo	100mcg placebo
5 min	21.4 (2.0)	21.4 (2.0)	21.4 (2.0)
23-24h	190 (88, 292)	206 (100, 312)	210 (67, 354)

Pharmacokinetics

- Vilanterol was rapidly absorbed into plasma, maximum concentrations were observed at a median time of 10min following 25 and 50mcg doses. Absorption appeared slower following the 100mcg dose (median T_{max} 25min), however caution should be taken as only n=8 patients received this dose (Table 4).

Figure 1. Mean FEV₁ profile (0-24h) following single dose VI (25-100mcg) and placebo in COPD patients

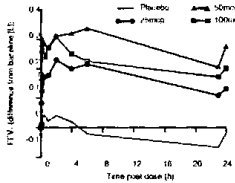


Table 3. Summary of extra-pulmonary pharmacodynamic data (difference from placebo) following single dose VI (25-100mcg) in COPD patients

Parameter	25mcg placebo	50mcg placebo	100mcg placebo
Maximum heart rate (b/min)	2.6 (2.0)	2.6 (2.0)	2.6 (2.0)
Maximum QTcF (s)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
Maximum glucose (mmol/L)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
Maximum potassium (mmol/L)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)

- Plasma vilanterol concentrations rapidly declined from peak and were generally below limits of quantification (30pg/mL) beyond 6h post-inhalation (Figure 2). At the lowest dose able to produce bronchodilation (25mcg) systemic exposure to vilanterol was generally non-quantifiable >7h post-inhalation (Table 4, Figure 2).
- Approximately dose-proportional increases in systemic exposure were observed as the VI dose was escalated from 25 to 100mcg (Table 4, Figure 2).

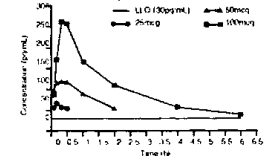
Systemic exposure was generally consistent with that reported in patients with persistent asthma. Summary of selected vilanterol pharmacokinetic parameters in COPD

Table 4. Summary of selected vilanterol pharmacokinetic parameters in COPD

Dose (mcg)	n	AUC (0-24h) (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)
25	20	78.2 (43.9)	0.18 (0.05)	5.1 (3.0)
50	19	151 (82.1)	0.35 (0.08)	5.1 (3.0)
100	8	260 (122.1)	0.67 (0.15)	5.1 (3.0)

n represents the number of patients in the pharmacokinetic population. n represents the number of patients in the pharmacokinetic population. n represents the number of patients in the pharmacokinetic population.

Figure 2. Median vilanterol plasma concentrations following administration of single dose VI (25, 50 and 100mcg) in COPD patients



CONCLUSIONS

- Single doses of inhaled vilanterol trifenate (25-100mcg) were well tolerated in COPD patients and were not associated with any clinically significant unwanted systemic effects.
- Vilanterol trifenate (25-100mcg) produced rapid bronchodilation which was maintained over 24h, suggesting the potential for once-daily administration in COPD.

REFERENCES

1. Loh, H. et al. Eur Respir J 2004; 23: 1007-1014.
 2. Kempford RD, et al. Presented at ATS International Conference, New Orleans, May 14-19 2006. Abstract 1007.
- ACKNOWLEDGEMENTS**
- The study was sponsored by GlaxoSmithKline (GSK) and funded by GSK.
 - Editorial support was provided by Lindsey Muller and David Gales at GlaxoSmithKline Communications Ltd and was funded by GlaxoSmithKline.
 - The study was conducted in Germany by Patrick (Pete), INSAT (Wiesbaden), Johannes Gieseler (Univ.-klinik Mainz) and Ingrid Moser (Frankfurt).

ANEXO 3

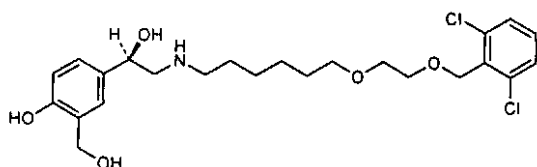
STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL

USAN	VILANTEROL
PRONUNCIATION	vye lan' ter ol
THERAPEUTIC CLAIM	Treatment of COPD and asthma

CHEMICAL NAMES

1. 1,3-Benzenedimethanol, α 1-[[[6-[2-[(2,6-dichlorophenyl)methoxy]ethoxy]hexyl]amino]methyl]-4-hydroxy-, (α 1*R*)-
2. 4-[(1*R*)-2-[(6-[2-[(2,6-dichlorophenyl)methoxy]ethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
3. 4-[(1*R*)-2-[(6-[2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

STRUCTURAL FORMULA



MOLECULAR FORMULA	C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ NO ₅
MOLECULAR WEIGHT	486.4
TRADEMARK	None as yet
MANUFACTURER	GlaxoSmithKline
CODE DESIGNATION	GW642444X
<u>CAS</u> REGISTRY NUMBER	503068-34-6