

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-130213

54. TITULO PROCEDIMIENTO PARA FOMENTAR DEJAR DE
FUMAR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/535; A61K31/506; 31/46
A61P25/34

71. SOLICITANTE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

DOMICILIO 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE

22. BOGOTA, D.C., 30 DICIEMBRE 2004

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04130213 00000000 Folios: 76
 Fecha (AMD): 2004-12-30 17:12:35
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

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

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
 SOLICITANTE
 (71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
 (FOL 98)
Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI
 49001, Estados Unidos
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
 Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

REPRESENTANTE
 O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A,
 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número 79782747Bta
 TP 74.295

INVENTOR (ES)
 (72)

Nombre: ERIK H.F. WONG
Dirección: 7352 Hampstead Lane, Portage, MI 49024, Estados Unidos de America
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

PCT (86)

5 Solicitud Internacional No. PCT/US2003/00036 Fecha Junio 26, 2003
 Publicación Internacional No. WO2004/002463 Fecha Enero 8, 2004

6 **Título (54)** PROCEDIMIENTO PARA FOMENTAR DEJAR DE FUMAR

Clasificación Internacional (51)

A61K31/535 A61K31/506 31/465
 A61P25/34

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 1, 2002	60/392,893

9 Comprobante de pago No. _____ Fecha Diciembre 30, 2004

0

ANEXOS

☒ x

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.

☒ x

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒ x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

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.

☒ x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04130213 00000000 Folios: 76
Fecha (AMD): 2004-12-30 17:12:35
Tramite : 011 PC7-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 100,225
FECHA : DICIEMBRE 30 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32534107	29/12/2004	2,254,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 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. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 04-383

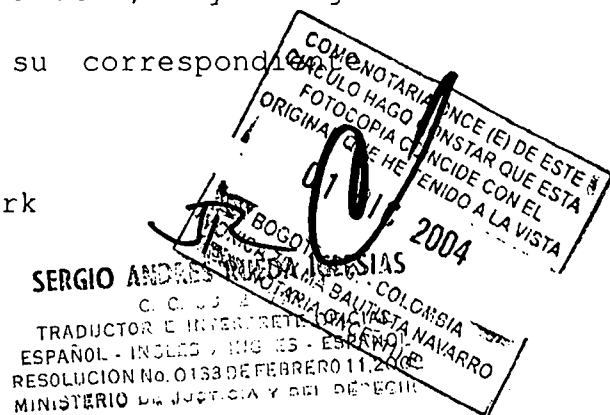
Efectuada el día 24 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **Pharmacia & Upjohn Company LLC** a **Carlos R. Olarte**, y/o **J. Ian Raisbeck** y/o **Ana María Frieri**, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Secretario Asistente, 8 de noviembre de 2004.

En inglés y en español viene certificación notarial del 8 de noviembre de 2004 mediante el cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial fue firmada por Jane E. Callahan, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 12/11/2005, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York



85

Suscrito y jurado ante mí a los 8 días del mes de noviembre de 2004.

(Fdo.) Jane E. Callahan

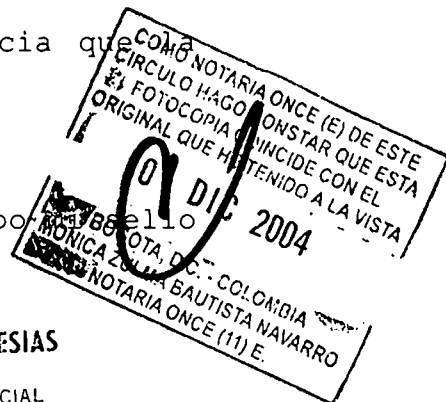
No. 405290

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Jane E. Callahan, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo oficial, el día 15 de noviembre de 2004.

SERGIO ANDRÉS RIEDA IGLESIAS
C. C. 1773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0135 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



6

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal
Supremo del Estado de Nueva York.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York
6. El 15 de noviembre de 2004
7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva York
8. Bajo el Número **NYC-10317312A**
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por James Bizarri, Secretario de Estado Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C.80.424.773
TRADUCTOR INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS Y VICEVERSA
RESOLUCION NO 0133 DEL FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 15th day of November 2004

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10317312A

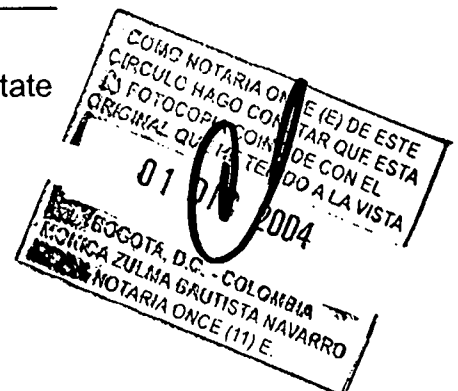
9. Seal/Stamp

10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State



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

Pharmacia & Upjohn Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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: Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

Date/Fecha: November 8, 2004

City/Country/Ciudad, País: New York, NY U.S.A.



State of New York
County of New York,

} ss.:

NEW YORK
COUNTY

No 40 290 Form 1

9

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Jane E. Callahan

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn, qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

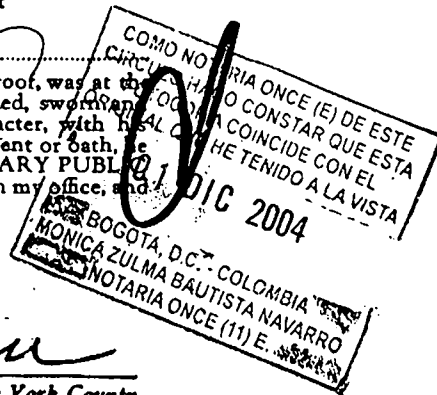
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

NOV 15 2004

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



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, Nov. 8, 2004

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
of legal age and domiciled in
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Pharmacia & Upjohn Company LLC

3. That Pharmacia & Upjohn Company LLC,
having its principal place of business located in
301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001
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

mayor de edad y domiciliado
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

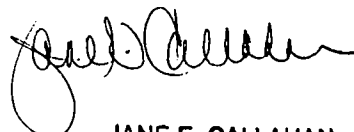
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir 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):

State of New York
County of New York
Sworn to before me
this 8th day of Nov. 2004


JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified In New York County
Commission Expires 12/11/2005



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/002463 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**

(21) International Application Number:
PCT/US2003/016232

(22) International Filing Date: 26 June 2003 (26.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/392,893 1 July 2002 (01.07.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **WONG, Erik, H., F.** [US/US]; 7352 Hampstead Lane, Portage, MI 49024 (US).

(74) Agent: **ZHANG, Austin, W.**; Global Intellectual Property, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(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, GE, GH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: **METHOD OF PROMOTING SMOKING CESSATION**

(57) Abstract: Disclosed is use of reboxetine in combination with a smoking-cessation enhancing agent for promoting smoking cessation. Also disclosed is a composition comprising reboxetine and a smoking-cessation enhancing agent for use for promoting smoking cessation. Examples of the smoking-cessation enhancing agents include nicotine, an antidepressant, a nicotine receptor antagonist, and an opioid antagonist.

WO 2004/002463 A2

METHOD OF PROMOTING SMOKING CESSATION
BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

This invention relates to smoking cessation therapy and method, and
5 specifically to use of reboxetine in combination with another smoking cessation agent
in such therapy and method.

Description of the Related Art

Smoking continues to be a major health hazard in our society. It is thought to
be the leading preventable cause of death in the United States, resulting in nearly
10 400,000 deaths per year due to smoking-related diseases such as cancer, heart
diseases, and respiratory diseases. Moreover, smoking not only affects the health of a
smoker, it may pose a health risk for non-smokers as well. Thus, smoking cessation is
of great public interest.

Because of the grave consequences of smoking and other considerations, many
15 smokers do desire to quit smoking. Quitting smoking, however, is exceedingly
difficult. One survey shows that 74% of smokers report a desire to quit smoking and
70% of smokers have made previous attempts to quit smoking; yet success in quitting
remains low. (*Kolawole S. Okuyemi, MD, MPH; Jasjit S. Ahluwalia, MD, MPH, MS;*
Kari J. Harris, PhD, MPH. Pharmacotherapy of Smoking Cessation. Arch Fam Med.
20 *2000; 9:270-281*).

Many pharmacotherapies have been developed or explored for aiding smokers
to cease smoking, the predominate one being nicotine replacement therapies. Nicotine
replacement therapies involve the administration of nicotine through a suitable
delivery system. Nicotine replacement products that are currently on the market
25 includes (1) nicotine transdermal patches, such as NicoDerm® CQ®
(GlaxoSmithKline), Habitrol® (Novartis Consumer Health), and Nicotrol ®
(Pharmacia Consumer Healthcare); (2) nicotine gum, such as Nicorette®
(GlaxoSmithKline); (3) nicotine nasal spray, such as Nicotrol NS® (Pharmacia
Consumer Healthcare); and (4) nicotine inhaler (Nicotrol® nicotine inhalation system
30 (Pharmacia Consumer Healthcare).

Antidepressants have also been developed or proposed as therapy for smoking
cessation. One of such antidepressants is bupropion. Bupropion HCl is available as
antidepressant under the trade names Wellbutrin ® and Wellbutrin SR®

11
13

(GlaxoSmithKline). A sustained release formulation of bupropion HCl has been approved in the United States and several other countries as a therapy for smoking cessation and is marketed under the trade name Zyban® by GlaxoSmithKline. Zyban® can be used either alone or in combination with a nicotine transdermal system. Other antidepressants proposed for smoking cessation treatment include

5 doxepin, imipramine (Nunn-Thompson et al., 1989 Clin. Pharm. 8: 710-720), and desipramine (Diana et al., 1990 Am. J. Physiol. 259: H1718-H1729).

Anxiolytics have also been explored or proposed as therapy for smoking cessation, which include, for example, isovaleramide (Balandrin et al., WO

10 94/28888), diazepam, meprobamate, metoprolol, ondansetron, and oxprenolol. (See also: Hughes JR; Stead LF; Lancaster T: Anxiolytics for Smoking Cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2002)

Another class of agents that has been explored as therapy for smoking cessation is nicotine receptor antagonists, examples of which include mecamlamine

15 (Tennant et al., 1984 NIDA Res. Monogr. 55: 291-297), hexamethonium (Wotring et al., 1995 Neuroscience 67: 293-300), dihydro-beta-erythroidine (Stolerman et al., 1997 Psychopharmacology 129: 390-397), d-tubocurarine (Wotring et al., 1995), pempidine (Rapier et al., 1990 J. Neurochem. 54: 937-945), chlorisondamine (Caggiula et al., 1995 Psychopharmacology 122: 301-306), erysodine (Decker et al.,

20 1995 Eur. J. Pharmacol. 280: 79-80) and trimethaphan camsylate (Hisayama et al., 1988 Br. J. Pharmacol. 95:465-472). Mecamlamine has been marketed as the anti-hypertensive agent under the tradename Inversine®, which is mecamlamine hydrochloride (Pfister, U.S. Pat. No. 2,831,027).

Still another class of agents that has been proposed as therapy for smoking

25 cessation is opioid antagonists. (U.S. Patent No. 6,004,970) Examples of such agents include naltrexone (also know as 17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one), naloxone (also known as 4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)morphinan-6-one), and nalmefene (also known as 5alpha-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol).

30 Combination therapies have also been proposed or developed for smoking cessation wherein two or more different therapeutic agents are co-administered to the patient. Examples of such combination therapies include (1) an antidepressant in combination with an anxiolytic (Glazer, U.S. Pat. No. 4,788,189); (2) nicotine

12
14

receptor antagonist, such as mecamiylamine, in combination with an anti-depressant, such as bupropion and doxepin, or an anxiolytic (U.S. Patent No. 6,197,827), or in combination with a nicotine transdermal system (U.S. Patent Nos. 5,574,052 and 5,316,759); (3) an opioid antagonist, such as nalmefene, naloxone, or naltrexone, in combination with nicotine, an antidepressant, or an anxiolytic (U.S. Patent No. 6,004,970); and (4) D1/D5 antagonist or D1/D5 partial agonist in combination with buspirone or bupropion (U.S. Patent No. 6,262,049).

Among the pharmacotherapies proposed or developed for smoking cessation mentioned above, none of them have shown to be satisfactory. For example, it was reported that the success rate for different nicotine replacement therapies ranges only 6% - 16% at 12 months. A comparable low success rate was reported for bupropion hydrochloride. (*Kolawole S. Okuyemi, MD, MPH; Jasjit S. Ahluwalia, MD, MPH, MS; Kari J. Harris, PhD, MPH. Pharmacotherapy of Smoking Cessation. Arch Fam Med. 2000;9:270-281*). The effectiveness of many other proposed therapies have not been demonstrated, which is particularly true with anxiolytics as is observed by the authors of a recent article published in Cochrane Database of Systematic Reviews (Hughes JR; Stead LF; Lancaster T: Anxiolytics for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2002). In the aforementioned article, the authored reviewed the data of several clinical trials with the anxiolytics diazepam, meprobamate, metoprolol and oxprenolol for smoking cessation, and conclude that there is no consistent evidence that anxiolytics aid smoking cessation. Therefore, there clearly exists a continuing medical need for new pharmacologic therapies that will facilitate smoking cessation.

Reboxetine is shown to have antidepressant effect. However, unlike other known antidepressants, such as tricyclic antidepressants, which are norepinephrine reuptake inhibitors with varying levels of serotonin reuptake inhibition and receptor blockade, or bupropion, which is a dopaminergic reuptake inhibitor, or fluoxetine, which is a serotonin reuptake inhibitor, reboxetine is shown to be the first potent selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. U.S. Patent No. 6,352,986 discloses a method of treating or enhancing the treatment of addictive disorders including tobacco addiction or nicotine addiction with reboxetine or derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof. Applicants now disclose a combination

17/15

therapy with reboxetine and other smoking cessation enhancing agents that act synergistically to help a smoker quit smoking.

SUMMARY OF INVENTION

It is an object of the present invention to provide a new therapy for smoking
5 cessation in individuals who wish to quit or decrease smoking tobacco or the use of
any tobacco product. It is also an object of the invention to provide a method for the
treatment and/or relief of nicotine craving and/or smoking withdrawal symptoms in
individuals who wish to quit or decrease the habit of smoking tobacco or the use of
any tobacco product. It is a further object of the present invention to provide a novel
10 composition for administration as a single therapy for promoting smoking cessation.
These and other objects will become readily apparent to those skilled in the art as from
the detailed description which follows.

One aspect of the present invention relates to a method of promoting smoking
cessation in a human comprising administration of an effective amount of reboxetine
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with administration of an
effective amount of a smoking-cessation enhancing agent. The effective amount of
reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is typically from about 0.1
mg/day to about 20 mg/day. Reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof
and the second agent can be administered either separately or together in a single
20 composition.

Another aspect of the present invention relates to a composition for
administration to a human for promoting smoking cessation comprising a
therapeutically effective amount of reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt
thereof in combination with a pharmaceutically effective amount of a smoking-
25 cessation enhancing agent. The pharmaceutical compositions of the invention can be
prepared for oral, parenteral, rectal, transdermal, or buccal administration, or in a form
suitable for administration by inhalation or intranasal administration.

Specific smoking-cessation enhancing agents for the present invention include
nicotine, antidepressants other than reboxetine, anxiolytics, nicotine receptor
30 antagonists, or opioid antagonists.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The full disclosure of all the patents, patent applications, and publications
cited in the present application is incorporated herein by reference.

14
16

Reboxetine is the generic name for 2-[α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl]-morpholine. As used herein, the term "reboxetine" refers to the RR-enantiomer, SS-enantiomer, racemic mixture, or pharmaceutically acceptable salts, of 2-[α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl]-morpholine. Examples of suitable pharmaceutical salts of reboxetine for the present invention include reboxetine methanesulfonate (also called reboxetine mesylate), reboxetine fumarate and reboxetine succinate.

Reboxetine and methods of preparation of the racemic mixture of reboxetine are described in U.S. Patent Nos. 4,229,449, 5,068,433, and 5,391,735. Individual stereoisomers of reboxetine can be obtained by resolution of the racemic mixture of enantiomers using conventional methods generally known by those skilled in the art. Such methods include, but are not limited to, resolution by simple crystallization and chromatographic techniques, for example, as set forth in GB 2,167,407. Other methods of preparation are described in US 5,068,433 and US 5,391,735. Pharmaceutical compositions and methods of administration of reboxetine are also described in US 4,229,449. Reboxetine is also commercially available under the tradename Edronax®.

In one aspect, the invention provides a method for promoting smoking cessation comprising administration to a human in need thereof of an effective amount of reboxetine and a smoking-cessation enhancing agent. A smoking-cessation enhancing agent can be an agent that, when administered alone, has smoking-cessation promoting effect, or can be an agent that has no smoking-cessation promoting effect by itself but can enhance the smoking-cessation promoting effect of reboxetine when co-administered with reboxetine.

The smoking-cessation enhancing agents contemplated in for use in the present invention includes, but not limited to, nicotine, antidepressants, anxiolytics, nicotine receptor antagonists, and opioid receptor antagonists.

Reboxetine of the invention can be administered by any suitable means, such as local or systemic administration. Systemic administration can be via any suitable method known in the art such as, for example, oral administration of lozenges, tablets, capsules, granules, or other oral dosage forms; intramuscular, intradermal, or intravenous administration, such as by sterile injections; and transdermal administration, such as transdermal patch. A particular convenient method is oral

13
17
dosing once or twice a day. More than twice daily administrations (e.g., 3, 4, 5 or 6 administrations per day) are also expressly contemplated herein.

Reboxetine can be administered in a wide dose range of active ingredient from about 0.1 mg to about 20 mg per patient per day. The exact dose levels may vary
5 depending on a variety of factors such as stereochemical character of the reboxetine used, nature and dose of the second agent used, the formulation and route of administration of each agent, and the condition of the patient and the severity of the conditions to be treated. Generally, when the S,S-enantiomer of reboxetine is used, the daily dose range is from about 0.1 to about 5 mg per patient, typically from about
10 0.2 to about 2 mg per patient, such as 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 or 2.0 mg, or even from about 0.5 to about 1 mg per patient, such as 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, or 1.0 mg. In the case where racemic reboxetine
is to be administered, the daily dose is generally from about 0.1 mg to about 10 mg, but can be 0.2 to 4 mg per patient, or even 0.3 to 2 mg per patient, such as 0.3, 0.4,
15 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, or 3.0. The ideal dosing would be routinely determined by an evaluation of clinical trials and the needs of the patient.

In one embodiment, the invention provides a method for promoting smoking cessation comprising administration of an effective amount of reboxetine in
20 combination with administration of an effective amount of a smoking-cessation enhancing agent wherein the smoking-cessation enhancing agent is nicotine. Nicotine in the present invention may be administered by any conventional means, such as, for example, using a transdermal nicotine delivery system (e.g. skin patch), nicotine
chewing gum, nicotine inhaler, or other nicotine delivery systems that are used in the
25 nicotine replacement therapies. Nicotine replacement therapies are known in the art and products for such therapies are available on the market, which products include, but are not limited to, nicotine transdermal patches, such as NicoDerm® CQ® (GlaxoSmithKline), Habitrol® (Novartis Consumer Health), and Nicotrol® (Pharmacia Consumer Healthcare); nicotine gum, such as Nicorette®
30 (GlaxoSmithKline), that delivers nicotine in either 2 or 4 mg doses through buccal (mouth) absorption; nicotine nasal spray, such as Nicotrol NS® (Pharmacia Consumer Healthcare); and nicotine inhaler (Nicotrol® nicotine inhalation system (Pharmacia Consumer Healthcare)). Information about the dosages and administration

16
19b

for each of these products can be found in the product insert for each product.

Generally, nicotine is administered in an amount of from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 3 mg to about 75 mg, more preferably from about 5 mg to about 50 mg. The transdermal doses of nicotine typically range from about 5 mg to about 42 mg, but preferably from about 5 mg to about 21 mg.

In another embodiment, the invention provides a method for promoting smoking cessation comprising administration of an effective amount of reboxetine in combination with administration of an effective amount of a smoking-cessation enhancing agent wherein the smoking-cessation enhancing agent is an antidepressant.

By "antidepressant" it is meant a therapeutic agent that is useful for the treatment of depressions in humans. Examples of specific antidepressants of the present invention include bupropion, doxepin, or a pharmaceutically acceptable salt of the above agents.

Bupropion is the generic name for 1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-propanone. The preparation of bupropion and its pharmaceutically acceptable salts is disclosed in U.S. Patent Nos. 3,819,706 and 3,885,046. A transdermal delivery system of bupropion is disclosed in U.S. Patent No. 6,312,716. A particular salt of bupropion, bupropion hydrochloride (bupropion HCl), is preferred in the present invention. Formulations of bupropion hydrochloride that may be used in the invention include those that are commercially available under tradenames of Wellbatrin®, Wellbutrin®, and Zyban®. Information about the dosage and administration of these products can be found in the product insert. The doses of bupropion hydrochloride for use in the present invention is generally from about 50 mg to about 400 mg per day, and preferably from about 150 mg to about 300 mg per day.

Doxepin is the generic name for 1-propanamine, 3-dibenz[*b,e*]oxepin-11 (6*H*)ylidene-*N,N*-dimethyl. The preparation, pharmaceutical composition, and use of doxepin are disclosed in U.S. Patent Nos. 3,438,981 and 3,420,851. A particular salt of doxepin, doxepin hydrochloride, is preferred in the present invention. Doxepin hydrochloride is available on the market under tradenames Adapin®, Aponal®, Curatin®, Novoxapin®, Quitaxon®, and Sinequan®. Doxepin can be administered by any suitable means, preferably orally with the dosage form of, for example, tablets or capsules. The dosage of doxepin hydrochloride in the present invention is generally from 25 mg/day to 300 mg/day. For most patients with mild to moderate tobacco

17
19

dependence the usual optimum dose range is 75 mg/day to 150 mg/day. The total daily dosage of doxepin hydrochloride may be given on a divided or once-a-day dosage schedule.

Additional antidepressants contemplated for the present invention include, but
5 not limited to, amitriptyline (100-30 mg per day), clomipramine (200-250 mg per day), desipramine (100-300 mg per day), imipramine (100-300 mg per day), nortriptyline (50-200 mg per day), protriptyline (20-60 mg per day), trimipramine (100-300 mg per day), fluoxetine (10-80 mg per day), fluvoxamine (100-300 mg per day), paroxetine (20-50 mg per day), sertraline (50-200 mg per day), phenelzine (45-
10 90 mg per day), tranylcypromine (20-50 mg per day), amoxapine (200-600 mg per day), maprotiline (150-200 mg per day), trazodone (200-600 mg per day), tomoxetine (40-80 mg per day), duloxetine (40-80 mg per day) nefazodone (300-600 mg per day),
venlafaxine (75-375 mg per day), and mirtazapine (15-45 mg per day); and their pharmaceutically acceptable salts and optical isomers. The preferred dosage ranges for
15 any one of the above listed anti-depressants in the present invention would likely lie in the low to mid-range dosages suggested for each agent.

In yet another embodiment, the invention provides a method for promoting smoking cessation comprising administration of an effective amount of reboxetine in combination with administration of an effective amount of a smoking-cessation
20 enhancing agent wherein the smoking-cessation enhancing agent is an anxiolytic. By "anxiolytic" it is meant a therapeutic agent that is useful for the treatment of anxiety in humans. Examples of specific anxiolytics include benzodiazepines, triazolobenzodiazepines, and non-benzodiazepine anxiolytics such as buspirone HCl.

Benzodiazepine anxiolytics are well known in the art. Examples of
25 benzodiazepines suitable for the present invention include alprazolam (available under the tradename Xanax), chlordiazepoxide (available under the tradename Librium), clorazepate (available under the tradename Tranxene), diazepam (available under the tradename Valium), halazepam (available under the tradename Paxipam), lorazepam (available under the tradename Ativan), oxazepam (available under the tradename Serax), prazepam (available under the tradename Centrax), midazolam (available
30 under the tradename Versed), and clonazepam (available under the tradename Klonopin). Suitable dosage range of each of the above benzodiazepine anxiolytics for use in the present invention generally lie in the low to mid-range of their respective

18
20

recommended dosage ranges for treating anxiety. The dose frequency and route of administration for each of the above benzodiazepines anxiolytics for treating anxiety are also suitable for promoting smoking cessation in the present invention.

One example of non-benzodiazepine anxiolytics suitable in the present invention is buspirone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as buspirone HCl. U.S. Pat. Nos. 3,717,634 and 4,182,763 describe the synthesis, pharmaceutical composition and use of buspirone as an anxiolytic. Its synthesis is described in U.S. Pat. No. 3,717,634. Buspirone HCl is commercially available under such tradenames as Bespar®, BuSpar®, Buspinol®, Busirone®, Censpar®, Lucelan® and Travine®. The dosage range of buspirone HCl for the present invention is can be from about 1 to 50 mg per day, typically from about 3 to 25 mg per day, administered orally as divided doses three times a day. Additional anxiolytics for use in the present invention include hydroxyzine (50-400 mg per day) and meprobamate (400-1600 mg per day).

In still another embodiment, the invention provides method of promoting smoking cessation comprising administration of an effective amount of reboxetine in combination with an effective amount of a smoking-cessation enhancing agent wherein the a smoking-cessation enhancing agent is a nicotine receptor antagonist. An example of suitable nicotine receptor antagonists in the present invention is mecamlamine (also known as 3-methylamino-2,2,3-trimethylnorcamphane) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as mecamlamine HCl. U.S. Pat. No. 2,831,027 describes the synthesis of mecamlamine. A tablet formulation of mecamlamine HCl is available under the tradename Inversine® (Layton) as an oral antihypertension agent and ganglion blocker. Other nicotinic antagonists contemplated for use in the present invention include dihydro-beta-erythroidine; tubocurarine chloride; d-tubocurarine; amantadine; pempidine; erysodine; chlorisondamine; hexamethonium; and trimethaphan camsylate. The pharmaceutical salts of these compounds are also contemplated for use in the present invention. The nicotine receptor antagonist can be administered by any suitable means known in the art. The effective amount of a nicotine receptor antagonist to be administered in the present invention varies depending on various factors, such as the particular compound used, but generally ranges from about 0.1 mg/day to about 400 mg/day. For most patients with mild to moderate tobacco dependence, the usual optimum dose

19
21

range is from 1 mg/day to 150 mg/day. In some embodiments mecamlamine HCl is administered as an oral tablet, at doses ranging generally from 2 mg/day to 75 mg/day.

In yet another embodiment, the invention provides method of promoting smoking cessation comprising administration of an effective amount of reboxetine in combination with an effective amount of a smoking-cessation enhancing agent wherein the a smoking-cessation enhancing agent is an opioid antagonist. Any opioid antagonist may be employed. Examples of the opioid antagonists in the present invention include naltrexone and other structurally related opiate antagonists such as naloxone, nalmefene, and mixtures thereof, with naltrexone being preferred. Opioid antagonists can be administered locally or systemically. In some embodiments, the opioid antagonist is administered orally. The effective amount of oral naltrexone in the present invention is generally from about 10 mg to about 150 mg per day, and is typically from about 15 mg to about 75 mg per day for most patients with moderate tobacco dependence.

The precise amount of any compounds or its pharmaceutically acceptable salt to be administered to a patient in the present invention is not fixed, but is dependent on numerous factors known to one skilled in the art, such as the particular compound selected, the age, weight, and general condition of the patient, severity of the tobacco dependence, whether other compound is administered, the particular dosage form used, route of administration, and so forth, but may easily be determined by routine experimentation. As a general guidance, therapy should start with a low dose. This initial dosage should be gradually increased or decreased at intervals generally not less than 2 days until the desired response occurs, taking into account the adverse effects of the agents.

Reboxetine and the smoking-cessation enhancing agent can be administered separately, either simultaneously or sequentially in any order at different points in time. However, if not administered simultaneously, they should be administered in such a fashion as to provide the desired treatment effect resulting from effective simultaneous blood levels of both agents. Suitable dosing intervals and dosing order with such components will be readily apparent to those skilled in the art, once armed with the present disclosure. Alternatively, reboxetine and the smoking-cessation enhancing agent can be administered in a single pharmaceutical composition.

20
22

Thus, in another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition for administration to a human in need thereof for promoting smoking cessation, which composition comprises an effective amount of reboxetine and an effective amount of a smoking-cessation enhancing agent.

5 In one embodiment, the smoking-cessation enhancing agent is an antidepressant. Examples of specific antidepressants of the present invention include bupropion, doxepin, amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, phenelzine, tranylcypromine, amoxapine, maprotiline, trazodone,
10 tomoxetine, nefazodone, venlafaxine, and mirtazapine, and their pharmaceutically acceptable salts and optical isomers.

In another embodiment, the smoking-cessation enhancing agent is an anxiolytic. Examples of specific anxiolytics suitable for the present invention include benzodiazepines, such as alprazolam, chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam,
15 halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam, and clonazepam. Examples of non-benzodiazepine anxiolytics suitable for the present invention include buspirone HCl, hydroxyzine, and meprobamate.

In yet another embodiment, the smoking-cessation enhancing agent is nicotine.

In still another embodiment, the smoking-cessation enhancing agent is a
20 nicotine receptor antagonist. Example of suitable nicotine receptor antagonists in the present invention include mecamylamine, dihydro-beta-erythroidine, tubocurarine chloride, d-tubocurarine, amantadine, pempidine, erysodine, chlorisondamine, hexamethonium, trimethaphan camsylate, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25 In yet another embodiment, the smoking-cessation enhancing agent is an opioid antagonist. Examples of the opioid antagonists in the present invention include naltrexone and other structurally related opiate antagonists such as naloxone, nalmeffene, and mixtures thereof, with naltrexone being preferred.

Desirably, the daily dose of reboxetine, when the (S'S) enantiomer is used,
30 contains from about 0.1 mg to about 2.0 mg. More preferably, each dose of the reboxetine contains about 0.2 to about 0.8 mg of the (S'S) enantiomer, and even more preferably, each dose contains from 0.05 to about 1 mg of the (S'S) enantiomer. This dosage form permits the full daily dosage to be administered in one or two oral doses.

24
CB

This will allow for final formulations containing 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 or 2.0 mg of (S'S) enantiomer.

In the case racemic reboxetine is to be administered, the daily dose of reboxetine contains from about 0.1 mg to about 4.0 mg. More preferably, each dose of the reboxetine contains about 0.2 to about 3.0 mg, and even more preferably, contains about 0.1 to about 2 mg of racemic reboxetine. This dosage form permits the full daily dosage to be administered in one or two oral doses. This will allow for final formulations containing 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, or 4.0 mg of racemic reboxetine.

The pharmaceutical compositions of the invention can be prepared for oral, buccal, parenteral, rectal, transdermal or transmucosal administration, or in a form suitable for administration by inhalation or intranasal administration. The compositions of the invention can be formulated by suitable technologies known to a person skilled in the art.

For oral administration, the pharmaceutical compositions of the invention may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate); glidants; artificial and natural flavors and sweeteners; artificial or natural colors and dyes; and solubilizers. The pharmaceutical compositions of the invention for oral administration may also take the form of liquid preparations, such as solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicles before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid); and artificial or natural colors and/or sweeteners.

24

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manners.

For parenteral administration by injection, the compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredients may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

For rectal administration the pharmaceutical compositions of the invention may take the form of suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For transdermal administration, the composition of the invention can be formulated in the form of a transdermal patch. The patch may comprise a reservoir containing the active agents of the invention and means for applying the reservoir in drug-transmitting relation to the skin or a membrane of a patient. The reservoir may be adapted to be placed in direct contact with the skin or membrane, or a rate-controlling membrane may be interposed between the reservoir and the skin or membrane. The reservoir may contain the active agents of the invention in liquid form or as a solution, or contain a solid or semi-solid polymer matrix having the active agents of the invention dispersed or dissolved therein. The reservoir may further include a skin permeation enhancing agent that is adapted to be co-delivered with the active agents of the invention. The patch may further comprise an impermeable backing layer which overlays or envelops the reservoir remote from the skin or membrane, and an adhesive layer may be provided around the reservoir or between the reservoir and the skin for securing the patch to a patient.

For intranasal administration or administration by inhalation the pharmaceutical compositions of the invention can be formulated in the form of a solution or suspension which can be delivered from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient, or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or nebulizer, with the use of a suitable propellant (e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas). In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound.

23
25

Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of an active compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

DEFINITIONS

5 The term "promoting smoking cessation" as used in this application refers to helping a human to quit or reduce tobacco smoking or to quit or reduce use of tobacco products; to decrease craving for tobacco products or nicotine; to reduce relapse to heavy smoking during detoxification or once smoking abstinence has been achieved; or to alleviate various symptoms of smoking withdrawal syndromes.

10 The term "smoking-cessation enhancing agent" as used in this application refers to a therapeutic agent, compound, or composition, other than reboxetine, the co-administration of which with reboxetine provides therapeutic synergy in promoting smoking cessation. By "therapeutic synergy" in promoting smoking cessation is
15 meant an efficacy in promoting smoking cessation that is greater than the efficacy that would be observed upon administration of either reboxetine or the smoking-cessation enhancing agent.

 The term "effective amount" of reboxetine and a smoking-cessation enhancing agent is an amount which, when co-administered to the patient, is sufficient to provide therapeutic synergy in promoting smoking cessation.

20 The terms "craving for tobacco products or nicotine " and "smoking withdrawal symptoms" as used herein both refer to any physical or psychological reaction relating to breaking the habit of smoking tobacco or using any tobacco product or decreasing the frequency or intensity of smoking tobacco or using any tobacco product.

25 The term "pharmaceutically acceptable" is used herein to describe materials that are non-toxic at the amount used and suitable for administration to humans.

EXAMPLES

 Without further description, it is believed that one of ordinary skill in the art, using the preceding description and the following illustrative examples, can make and
30 utilize the compounds of the present invention and practice the claimed methods.

Example 1

 A composition is prepared by combining about 0.2 mg reboxetine in either its racemic or +(S,S) enantiomer form with about 50 mg bupropion in a

24
26

pharmaceutically acceptable carrier in a single tablet or capsule and is administered orally at a dose frequency between one to six tablets daily.

Example 2

5 A formulation comprising about 1.0 mg reboxetine and about 150 mg bupropion is combined into a single tablet or capsule and is administered orally at a dose frequency between one to six tablets daily.

Example 3

10 A formulation comprising about 1.5 mg reboxetine and about 50 mg bupropion is combined into a single tablet or capsule and is administered orally at a dose frequency between one to six tablets daily.

Example 4

15 A formulation comprising about 1.5 mg reboxetine and about 150 mg bupropion is combined into a single tablet or capsule and is administered orally at a dose frequency between one to six tablets daily.

Example 5

20 A 0.8 0 mg tablet of reboxetine is taken orally two times daily, and a 150 mg tablet of bupropion is taken two times daily, in the morning and evening.

25
27

CLAIMS

What is claimed is:

1. Use of reboxetine in combination with a smoking-cessation enhancing agent for promoting smoking cessation in a human.
- 5 2. The use of claim 1, wherein the reboxetine is in the form of racemic mixture of the S,S- and R,R-enantiomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in any ratio.
3. The use of claim 1, wherein the reboxetine is in the form of pure or substantially pure S,S-enantiomer or pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 10 4. The use of claim 2, wherein the effective amount of reboxetine is from about 0.1 mg to about 20 mg per patient per day.
5. The use of claim 2, wherein the effective amount of reboxetine is from about 0.1 mg to about 10 mg per patient per day.
6. The use of claim 2, wherein the effective amount of reboxetine is from about 15 0.2 mg to about 5 mg per patient per day.
7. The use of claim 2, wherein the effective amount of reboxetine is from about 0.3 mg to about 3 mg per patient per day.
8. The use of claim 3, wherein the effective amount of reboxetine is from about 0.1 mg to about 6 mg per patient per day.
- 20 9. The use of claim 3, wherein the effective amount of reboxetine is from about 0.2 mg to about 4 mg per patient per day.
10. The use of claim 3, wherein the effective amount of reboxetine is from about 0.3 mg to about 3 mg per patient per day.
11. The use of claim 1 wherein the reboxetine and the smoking-cessation enhancing agent are administered separately.
- 25 12. The use of claim 1 wherein the reboxetine and the smoking-cessation enhancing agent are administered in a single composition.
13. The use of claim 1, wherein the smoking-cessation enhancing agent is nicotine, an antidepressant, an anxiolytic, a nicotine receptor antagonist, an opioid antagonist, or the mixture thereof.
- 30 14. The use of claim 1 wherein smoking-cessation enhancing agent is nicotine.

26
rb

15. The use of claim 14 wherein the nicotine is in a dosage form of transdermal patch, chewing gum, lozenge, capsule, tablet, inhalant, or nasal spray.
16. The use of claim 1 wherein the smoking-cessation enhancing agent is an antidepressant.
- 5 17. The use of claim 16 wherein the antidepressant is selected from the group consisting of buproion, doxepin, amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, phenelzine, tranylcypromine, amoxapine, maprotiline, tomoxetine, duloxetine, trazodone, nefazodone, venlafaxine, mirtazapine, and
- 10 pharmaceutically acceptable salts of any said antidepressant.
18. The use of claim 16 wherein the antidepressant is doxepin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
19. The use of claim 16 wherein the antidepressant is buproion or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 20. The use of claim 1 wherein smoking-cessation enhancing agent is an anxiolytic.
21. The use of claim 20 wherein the anxiolytic is a benzodiazepine.
22. The use of claim 20 wherein the anxiolytic is alprazolam, chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam,
- 20 clonazepam, or pharmaceutically acceptable salts thereof.
23. The use of claim 20 wherein the anxiolytic is buspirone, hydroxyzine, meprobamate, or pharmaceutically acceptable salts thereof.
24. The use of claim 20 wherein the anxiolytic is buspirone HCl.
25. The use of claim 1 wherein smoking-cessation enhancing agent is a nicotine
- 25 receptor antagonist.
26. The use of claim 25 wherein the nicotine receptor antagonist is selected from mecamlamine, dihydro-beta-erythroidine, tubocurarine chloride, d-tubocurarine, amantadine, pempidine, erysodine, chlorisondamine, hexamethonium, trimethaphan camsylate, and a pharmaceutically acceptable salt of any said nicotine receptor
- 30 antagonist.
27. The use of claim 25 wherein the nicotine receptor antagonist is mecamlamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. The use of claim 1 wherein the smoking-cessation enhancing agent is an opioid antagonist.
29. The use of claim 28 wherein the opioid antagonist is naltrexone, naloxone, nalmeffene, or a pharmaceutically acceptable salt of any said opioid antagonist.
- 5 30. The use of claim 28 wherein the opioid antagonist is naltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
31. Composition comprising reboxetine and a smoking-cessation enhancing agent for use for promoting smoking cessation.
32. The composition of claim 31 wherein the smoking-cessation enhancing agent
10 is nicotine, an antidepressant, an anxiolytic, an nicotine receptor antagonist, an opioid antagonist, or the mixture thereof.
33. The composition of claim 31 wherein the smoking-cessation enhancing agent is nicotine.
34. The composition of claim 31 wherein the smoking-cessation enhancing agent
15 is an antidepressant.
35. The composition of claim 34 wherein the antidepressant is selected from the group consisting of buproion, doxepin, amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, phenelzine, tranylcypromine, amoxapine, tomoxetine,
20 duloxetine, maprotiline, trazodone, nefazodone, venlafaxine, mirtazapine, and pharmaceutically acceptable salts of any said antidepressant.
36. The composition of claim 34 wherein the antidepressant is doxepin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
37. The composition of claim 34 wherein the antidepressant is buproion or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof.
38. The composition of claim 31 wherein smoking-cessation enhancing agent is an anxiolytic.
39. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is a benzodiazepine.
40. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is alprazolam,
30 chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam, clonazepam, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

41. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is buspirone, hydroxyzine, meprobamate, or pharmaceutically acceptable salts thereof.
42. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is buspirone HCl.
43. The composition of claim 1 wherein smoking-cessation enhancing agent is a
5 nicotine receptor antagonist.
44. The composition of claim 43 wherein the nicotine receptor antagonist is selected from mecamlamine, dihydro-beta-erythroidine, tubocurarine chloride, d-tubocurarine, amantadine, pempidine, erysodine, chlorisondamine, hexamethonium, trimethaphan camsylate, and a pharmaceutically acceptable salt of any said nicotine
10 receptor antagonist.
45. The composition of claim 43 wherein the nicotine receptor antagonist is mecamlamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
46. The composition of claim 1 wherein the smoking-cessation enhancing agent is an opioid antagonist.
- 15 47. The composition of claim 46 wherein the opioid antagonist is naltrexone, naloxone, nalmeffene, or a pharmaceutically acceptable salt of any said opioid antagonist.
48. The composition of claim 46 wherein the opioid antagonist is naltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 49. The use of claim 19 wherein the effective amount of bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 40 mg to about 250 mg per day.
50. The use of claim 19, wherein the effective amount of bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 50 mg to about 200 mg per day.
51. The use of claim 19, wherein the effective amount of bupropion or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 75 mg to about 150 mg.
52. The use of claim 14 wherein the effective amount of nicotine is from about 7 mg to about 42 mg per day.
53. The use of claim 14 wherein the effective amount of nicotine is from about 3 mg to about 21 mg per day.
- 30 54. The composition of claim 31, wherein the reboxetine is in the form of racemic mixture of the S,S- and R,R-enantiomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in any ratio.

55. The composition of claim 31, wherein the reboxetine is in the form of pure or substantially pure S,S-enantiomer or pharmaceutically acceptable salts thereof.

administración de nicotina a través de un sistema adecuado de administración. Los productos de sustitución de nicotina que están actualmente en el mercado incluyen (1) parches transdérmicos de nicotina, tales como NicoDerm® CQ® (GlaxoSmithKline), Habitrol® (Novartis Consumer Health), y Nicotrol® (Pharmacia Consumer Healthcare); (2) chicle de nicotina, tal como Nicorette® (GlaxoSmithKline); (3) pulverizador nasal de nicotina, tal como Nicotrol NS® (Pharmacia Consumer Healthcare); y (4) inhalador de nicotina (Nicotrol® sistema de inhalación de nicotina (Pharmacia Consumer Healthcare)).

Los antidepresivos también se han desarrollado o propuesto como terapia para dejar de fumar. Uno de tales antidepresivos es bupropiona. HCl bupropiona está disponible como antidepresivo bajo los nombres comerciales Wellbutrin® y WellbutrinSR® (GlaxoSmithKline). Una formulación liberada de forma sostenida de HCl bupropiona se ha aprobado en los Estados Unidos y varios otros países como terapia para dejar de fumar y se comercializa bajo el nombre comercial de Zyban® por GlaxoSmithKline. Zyban® se puede usar tanto sólo como en combinación con un sistema transdérmico de nicotina. Otros antidepresivos propuestos de tratamiento para dejar de fumar incluyen doxepina, imipramina (Nunn-Thompson y col., 1989 Clin. Pharm. 8:710-720), y desipramina (Diana y col., 1990, Am. J. Physiol. 259: H1718-H1729).

Se han explorado o propuesto ansiolíticos como terapia para dejar de fumar, los cuales incluyen, por ejemplo, isovaleramida (Balandrin y col., WO 94/28888), diazepam, meprobamato, metoprolol, ondansetron, y oxprenolol. (Véase también: Hughes JR; Stead LF; Lancaster T: Anxiolytics for Smoking Cessation. Cochrane Database of Systematics Reviews. Edición 1, 2002).

Otra clase de agentes que se han explorado como terapia para dejar de

34
33

fumar son los antagonistas del receptor de nicotina, ejemplos de los cuales incluyen mecamilamina (Tennant y col., 1984 NIDA Res. Monogr. 55: 291-297), hexametonio (Wotring y col., 1995, Neuroscience 67: 293-300), dihidro-beta-eritroidina (Stolerman y col., 1997 Psychopharmacology 129: 390-397), d-
5 tubocurarina (Wotring y col., 1995), pempidina (Rapier y col., 1990, J. Neurochem. 54: 937-945), clorisonamina (Caggiula y col., 1995, Psychopharmacology 122: 301-306), erisodina (Decker y col., 1995, Eur. J. Pharmacol. 280: 79-80) y camsilato de trimetafán (Hisayama y col., 1988 Br. J. Pharmacol. 95: 465-472). Mecamilamina se ha comercializado como el agente
10 antihipertensivo bajo el nombre comercial de Inversina®, el cual es clorhidrato de mecamilamina (Pfister, U.S. Pat., Nº.: 2.831.027).

Otra clase aún de agentes que se han propuesto como terapia para dejar de fumar son antagonistas opioides (patente de los Estados Unidos Nº. 6.004.970). Ejemplos de tales agentes incluyen naltrexona (también conocida
15 como 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona), naloxona (también conocida como 4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-(2-profenil)-morfinan-6-ona), y nalmefeno (también conocido como 5-alfa-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol).

Se han propuesto o desarrollado también las terapias de combinación
20 para dejar de fumar en las que dos o más agentes terapéuticos diferentes se coadministran al paciente. Ejemplos de tales terapias de combinación incluyen (1) un antidepresivo en combinación con un ansiolítico (Glazer, U.S. Pat. Nº. 4.788.189); (2) antagonista del receptor de nicotina, tal como mecamilamina, en combinación con un antidepresivo, tal como bupropiona y doxepina, o un
25 ansiolítico (patente de los Estados Unidos Nº. 6.197.827), o en combinación

con un sistema transdérmico de nicotina (patente de los Estados Unidos N°. 5.574.052 y 5.316.759); (3) un antagonista opioide, tal como nalmeveno, naloxona, o naltrexona, en combinación con nicotina, un antidepresivo, o un ansiolítico (patente de los Estados Unidos N°. 6.004.970); y (4) antagonista
5 D1/D5 o agonista parcial D1/D5 en combinación con buspirona o bupropiona (patente de los Estados Unidos N°. 6.262.049).

Entre las farmacoterapias propuestas o desarrolladas para dejar de fumar anteriormente mencionadas, ninguna de ellas ha demostrado ser satisfactoria. Por ejemplo, se informó que la tasa de éxito de diferentes terapias
10 de reemplazamiento de nicotina varía sólo entre 6%-16% en 12 meses. Se informó de una tasa de éxito baja comparable para el clorhidrato de bupropiona (Kolawole S. Okuyemi, MD, MPH; Jasjit S. Ahluwalia, MD, MPH, MS; Kari J. Harris, PhD, MPH. Pharmacotherapy of Smoking Cessation. Arch. Fam. Med. 2000; 9:270-281). La efectividad de muchas otras terapias propuestas no se ha
15 demostrado, lo cual es particularmente cierto con ansiolíticos como se observa por los autores de un artículo reciente publicado en Cochrane Database of Systematics Reviews (Hughes JR; Stead LF; Lancaster T: Anxiolytics for Smoking Cessation. Cochrane Database of Systematics Reviews. Edición 1, 2002). En el mencionado artículo, los autores revisaron los datos de varios
20 ensayos clínicos con los ansiolíticos diazepam, meprobamato, metoprolol y oxprenolol para dejar de fumar, y concluye que no hay evidencia consistente de que los ansiolíticos ayuden a dejar de fumar. Por lo tanto, existe claramente una necesidad médica continua para nuevas terapias farmacológicas que facilitarán dejar de fumar.

25 Se muestra que la reboxetina tiene efecto antidepresivo. Sin embargo, a

34
35

diferencia de otros antidepresivos conocidos, tales como antidepresivos tricíclicos, los cuales son inhibidores de la recaptación de norepinefrina con niveles que varían de inhibición de la recaptación de norepinefrina y bloqueo de receptor, o bupropiona, el cual es un inhibidor de la recaptación dopaminérgica, o fluoxetina, la cual es un inhibidor de recaptación de serotonina, la reboxetina muestra ser el primer inhibidor selectivo potente, y específico de recaptación de norepinefrina. La patente de los Estados Unidos N°. 6.352.986 describe un procedimiento de tratar o potenciar el tratamiento de trastornos adictivos que incluyen adicción al tabaco o adicción a la nicotina con reboxetina o derivados o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Los solicitantes revelan a continuación una terapia de combinación con reboxetina y otros agentes para dejar de fumar que actúan sinérgicamente para ayudar a dejar de fumar a un fumador.

SUMARIO DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva terapia para dejar de fumar en individuos quienes desean dejar de o disminuir el fumar tabaco o el uso de cualquier producto de tabaco. Es también un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para el tratamiento y/o alivio del ansia de fumar y/o los síntomas del síndrome de abstinencia en individuos quines desean dejar o disminuir el hábito de fumar tabaco o el uso de cualquier producto de tabaco. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición novedosa para la administración como una terapia única para fomentar dejar de fumar. Estos y otros objetos pueden llegar a ser fácilmente patentes para aquellos expertos en la técnica igual que a partir de la descripción detallada que sigue.

35
36

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento que promueve el dejar de fumar en un humano que comprende la administración de una cantidad efectiva de reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con la administración de una cantidad efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar. La cantidad efectiva de reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es típicamente de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día. La reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el segundo agente se pueden administrar tanto separadamente como de forma conjunta en una composición única.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición para la administración a un humano para fomentar dejar de fumar que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar para administración oral, parenteral, rectal, transdérmica, o bucal, o en una forma adecuada para administración mediante inhalación o administración intranasal.

Los agentes específicos que ayudan a dejar de fumar para la presente invención incluyen nicotina, antidepresivos diferentes de reboxetina, ansiolíticos, antagonistas del receptor de nicotina, o antagonistas opioides.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La revelación plena de todas las patentes, solicitudes de patentes, y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan en el presente documento mediante referencia.

La reboxetina es el nombre genérico para 2-[α (2-etoxifenoxi)bencil]-morfolina. Como se usa en el presente documento, el término "reboxetina" se refiere al enantiómero-RR, enantiómero-SS, mezcla racémica, o sales farmacéuticamente aceptables, de 2-[α (2-etoxifenoxi)bencil]-morfolina.

- 5 Ejemplos de sales farmacéuticas adecuadas de reboxetina para la presente invención incluyen metanosulfonato de reboxetina (también llamada mesilato de reboxetina), fumarato de reboxetina y succinato de reboxetina.

- La reboxetina y los procedimientos de preparación de la mezcla racémica de reboxetina se describen en las patentes de los Estados Unidos
- 10 N^{os}. 4.229.449, 5.068.433, y 5.391.735. Los estereoisómeros individuales de reboxetina se pueden obtener mediante resolución de la mezcla racémica de enantiómeros que usa procedimientos convencionales generalmente conocidos por aquellos expertos en la técnica. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, resolución mediante simple cristalización y técnicas cromatográficas,
- 15 por ejemplo, como se explica en el documento GB 2.167.407. Otros procedimientos de preparación se describen en los documentos US 5.068.433 y US 5.391.735. Las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de administración de reboxetina se describen también en el documento US 4.229.449. La reboxetina está también comercialmente disponible bajo el
- 20 nombre comercial de Edronax®.

- En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para fomentar dejar de fumar que comprende la administración de una cantidad efectiva de reboxetina y un agente que ayuda a dejar de fumar a un humano en necesidad de la misma. Un agente que ayuda a dejar de fumar puede ser un agente que,
- 25 cuando se administra solo, tiene un efecto que ayuda a dejar de fumar, o puede

~~37~~
38

ser un agente que no tiene un efecto que fomenta dejar de fumar por sí mismo pero puede potenciar el efecto de reboxetina que fomenta dejar de fumar cuando se coadministra con reboxetina.

Los agentes que ayudan a dejar de fumar que se consideran para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, nicotina, antidepresivos, ansiolíticos, antagonistas del receptor de nicotina, y antagonistas del receptor de opioides.

La reboxetina de la invención se puede administrar mediante cualesquiera medios adecuados, tales como administración local o sistémica.

La administración sistémica puede ser por medio de cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica tal como, por ejemplo, administración oral de pastillas, comprimidos, cápsulas, gránulos, u otras formas de dosificación oral; administración intramuscular, intradérmica, o intravenosa, tal como mediante inyecciones estériles; y administración transdérmica, tal como un parche transdérmico. Un procedimiento conveniente particular es la dosificación oral una o dos veces al día. Administraciones de más de dos veces al día (por ejemplo, 3, 4, 5 ó 6 administraciones por día) se contemplan también expresamente en el presente documento.

La reboxetina se puede administrar en un amplio intervalo de dosis de ingrediente activo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por paciente por día. Los niveles de dosis exactos pueden variar dependiendo de una variedad de factores tales como el carácter estereoquímico de la reboxetina usada, naturaleza y dosis del segundo agente usado, la formulación y ruta de administración de cada agente, y la condición del paciente y la gravedad de las afecciones a tratarse. Generalmente, cuando se usa el

30
39

enantiómero-S,S de la reboxetina, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg por paciente, típicamente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 mg por paciente, tal como 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 ó 2 mg, o
5 incluso de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mg por paciente, tal como 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o 1,0 mg. En el caso donde se administra reboxetina racémica, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, pero puede ser de 0,2 a 4 mg por paciente, o incluso de 0,3 a 2 mg por paciente, tal como 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0,
10 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, o 3,0. La dosificación ideal se determinaría rutinariamente mediante una evaluación de los ensayos clínicos y las necesidades del paciente.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para fomentar dejar de fumar que comprende administración de una cantidad
15 efectiva de reboxetina en combinación con la administración de una cantidad efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es nicotina. La nicotina en la presente invención se puede administrar mediante cualesquiera medios convencionales, tales como, por ejemplo, usando un sistema de administración transdérmica de nicotina
20 (por ejemplo, parche de nicotina), chicle de nicotina, inhalador de nicotina, u otros sistemas de administración de nicotina que se usan en las terapias de sustitución de nicotina. Las terapias de sustitución de nicotina se conocen en la técnica y los productos para tales terapias están disponibles en el mercado, productos los cuales incluyen, pero no se limitan a, parches transdérmicos de
25 nicotina, tales como NicoDerm® CQ® (GlaxoSmithKline), Habitrol® (Novartis

39
40

Consumer Health), y Nicotrol® (Pharmacia Consumer Healthcare); chicle de nicotina, tal como Nicorette® (GlaxoSmithKline), que administra nicotina bien en dosis de 2 o bien en dosis de 4 mg a través de absorción bucal (en la boca); pulverizador nasal de nicotina, tal como Nicotrol NS® (Pharmacia Consumer
5 Healthcare); e inhalador de nicotina (sistema de inhalación de nicotina Nicotrol® (Pharmacia Consumer Healthcare)). Se puede encontrar información sobre las dosificaciones y administración para cada uno de estos productos en el añadido de cada producto. Generalmente, la nicotina se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg,
10 preferiblemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg, más preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. Las dosis transdérmicas de nicotina típicamente varían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 42 mg, pero preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 21 mg.

15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para fomentar dejar de fumar que comprende la administración de una cantidad efectiva de reboxetina en combinación con la administración de una cantidad efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antidepresivo. Por "antidepresivo" se quiere decir
20 un agente terapéutico que es útil para el tratamiento de la depresión en humanos. Ejemplos de antidepresivos específicos de la presente invención incluyen bupropiona, doxepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los agentes anteriores.

Bupropiona es el nombre genérico para 1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-
25 dimetiletil)amino]-1-propanona. La preparación de bupropiona y sus sales

farmacéuticamente aceptables se revela en las patentes de los Estados Unidos N^{os}. 3.819.706 y 3.885.046. Un sistema de administración transdérmica de bupropiona se revela en la patente de los Estados Unidos N^o. 6.312.716. Una sal particular de bupropiona, clorhidrato de bupropiona (HCl bupropiona) se
5 prefiere en la presente invención. Las formulaciones de clorhidrato de bupropiona que se pueden usar en la invención incluyen aquellas que están comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales de Wellbatrin®, Wellbutrin®, y Zyban®. Se puede encontrar información acerca de la dosificación y administración de estos productos en el añadido del producto. La
10 dosis de clorhidrato de bupropiona para usar en la presente invención es generalmente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg por día, y preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg por día.

La doxepina es el nombre genérico para 3-dibenz[b,e]oxepin-11(6
15 *H*)ilideno-*N,N*-dimetil-1-propanamina. La preparación, composición farmacéutica, y uso de doxepina se describe en las patentes de los Estados Unidos N^{os}. 3.438.981 y 3.420.851. Una sal particular de doxepina, clorhidrato de doxepina, se prefiere en la presente invención. El clorhidrato de doxepina está disponible en el mercado bajo los nombres comerciales Adapin®,
20 Aponal®, Curatina®, Noxovapin®, Quitaxon® y a Sinequan®. La doxepina se puede administrar mediante cualesquiera medios adecuados, preferiblemente oralmente con la forma de dosificación de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas. La dosificación de clorhidrato de doxepina para usar en la presente invención es generalmente de 25 mg/día a 300 mg/día. Para la mayoría de los
25 pacientes con dependencia del tabaco de suave a moderada el intervalo de

dosis óptimo usual es 75 mg/día a 150 mg/día. La dosis total diaria de clorhidrato de doxepina puede darse en un programa de dosificación dividida o de una vez al día.

Los antidepresivos adicionales contemplados para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amitriptilina (100-30 mg por día), clomipramina (200-250 mg por día), desipramina (100-300 mg por día), imipramina (100-300 mg por día), nortriptilina (50-200 mg por día), protriptilina (20-60 mg por día), trimipramina (100-300 mg por día), fluoxetina (10-80 mg por día), fluvoxamina (100-300 mg por día), paroxetina (20-50 mg por día), sertralina (50-200 mg por día), fenelzina (45-90 mg por día), tranilcipromina (20-50 mg por día), amoxapina (200-600 mg por día), maprotilina (150-200 mg por día), trazodona (200-600 mg por día), tomoxetina (40-80 mg por día), duloxetina (40-80 mg por día), nefazodona (300-600 mg por día), venlafaxina (75-375 mg por día) y mirtazapina (15-45 mg por día); y sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos. Los intervalos preferidos de dosificación para uno cualquiera de los antidepresivos listados anteriormente en la presente invención estarían probablemente en los intervalos de bajos a medios de dosificaciones sugeridos para cada agente.

En aún otra realización, la invención proporciona un procedimiento para fomentar dejar de fumar que comprende la administración de una cantidad efectiva de reboxetina en combinación con administración de una cantidad efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es un ansiolítico. Por "ansiolítico" se quiere decir un agente terapéutico que es útil para el tratamiento de ansiedad en humanos. Ejemplos de ansiolíticos específicos incluyen benzodiazepinas,

42
43

triazolobenzodiazepinas, y ansiolíticos que no son benzodiazepinas tales como HCl buspirona.

Los ansiolíticos benzodiazepinas se conocen bien en la técnica. Ejemplos de benzodiazepinas adecuadas para la presente invención incluyen

5 alprazolam (disponible bajo el nombre comercial Xanax), clordiazepóxido (disponible bajo el nombre comercial Librium), clorazepato (disponible bajo el nombre comercial Tranxene), diazepam (disponible bajo el nombre comercial Valium), halazepam (disponible bajo el nombre comercial Paxipam), lorazepam (disponible bajo el nombre comercial Ativan), oxazepam (disponible bajo el

10 nombre comercial Serax), prazepam (disponible bajo el nombre comercial Centrax), midazolam (disponible bajo el nombre comercial Versed), y clonazepam (disponible bajo el nombre comercial Klonopin). El intervalo de dosificación adecuado de cada uno de los ansiolíticos benzodiazepinas anteriores para usar en la presente invención está generalmente en los

15 intervalos de bajos a medios de sus respectivos intervalos de dosificación recomendados para tratar ansiedad. La frecuencia de la dosis y la vía de administración para cada uno de los ansiolíticos benzodiazepinas anteriores para tratar ansiedad son también adecuados para promover dejar de fumar en la presente invención.

20 Un ejemplo de ansiolíticos no benzodiazepinas adecuados en la presente invención es la buspirona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como HCl buspirona. Las patentes de los Estados Unidos N^{os}. 3.717.634 y 4.182.763 describen la síntesis, composición farmacéutica y uso de buspirona como un ansiolítico. Su síntesis se describe en la patente de los

25 Estados Unidos N^o. 3.717.634. La HCl buspirona está comercialmente

43
44

disponible bajo nombres comerciales tales como Bespar®, BuSpar®, Buspinol®, Busirone®, Censpar®, Lucelan® y Travine®. El intervalo de dosificación de HCl buspirona para la presente invención puede ser de aproximadamente 1 a 50 mg por día, típicamente de aproximadamente 3 a 5 aproximadamente 25 mg por día, administrado oralmente en forma de dosis divididas tres veces al día. Ansiolíticos adicionales para usar en la presente invención incluyen hidroxizina (50-400 mg por día) y meprobamato (400-1600 mg por día).

En aún otra realización, la invención proporciona un procedimiento para 10 fomentar dejar de fumar que comprende la administración de una cantidad efectiva de reboxetina en combinación con una cantidad efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar en el que un agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista del receptor de la nicotina. Un ejemplo de antagonistas adecuados del receptor de nicotina en la presente invención es la 15 mecamilamina (también conocida como 3-metilamino-2,2,3-trimetilnorcanfano) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como HCl mecamilamina. La patente de los Estados Unidos N° 2.831.027 describe la síntesis de mecamilamina. Una formulación de comprimido de HCl mecamilamina está disponible bajo el nombre comercial Inversina® (Layton) 20 como un agente de antihipertensión oral y bloqueante de ganglios. Otros antagonistas nicotínicos contemplados para usar en la presente invención incluyen dihidro-beta-eritroidina; cloruro de tubocurarina; d-tubocurarina; amantadina; pempidina; erisodina; clorisondamina; hexametonio; y camsilato de trimetafán. Las sales farmacéuticas de estos compuestos se contemplan 25 también para usar en la presente invención. El antagonista del receptor de

45

nicotina se puede administrar mediante cualesquiera medios adecuados conocidos en la técnica. La cantidad efectiva de un antagonista del receptor de nicotina para administrarse en la presente invención varía dependiendo de diversos factores, tales como el compuesto particular usado, pero varia
5 generalmente de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 400 mg/día. Para la mayoría de los pacientes con de suave a moderada dependencia del tabaco, el intervalo de dosis usual óptima es de 1mg/día a 150 mg/día. En algunas realizaciones HCl mecamilamina se administra como un comprimido oral, a dosis que varían generalmente de 2 mg/día a 75 mg/día.

10 En aún otra realización, la invención proporciona un procedimiento para fomentar dejar de fumar que comprende la administración de una cantidad efectiva de reboxetina en combinación con una cantidad efectiva de agente que ayuda a dejar de fumar en la que un agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista de opioides. Se puede emplear cualquier antagonista de opioide.
15 Ejemplos del antagonista de opioide en la presente invención incluyen naltrexona y otros antagonistas de opiato relacionados estructuralmente como naloxona, nalmeveno, y mezclas de los mismos, con la naltrexona siendo preferida. Los antagonistas opioides se pueden administrar localmente o sistémicamente. En algunas realizaciones, el antagonista opioide se administra
20 oralmente. La cantidad efectiva de naltrexona oral en la presente invención es generalmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg por día, y es típicamente de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg por día para la mayoría de los pacientes con dependencia moderada del tabaco.

La cantidad precisa de cualesquiera compuestos o su sal
25 farmacéuticamente aceptable para administrarse a un paciente en la presente

45
46

invención no es fija, pero es dependiente de numerosos factores conocidos para cualquier experto en la técnica, tal como el compuesto particular seleccionado, la edad, el peso, y el estado general del paciente, severidad de la dependencia al tabaco, si otro compuesto se administra, la forma particular de dosificación usada, la ruta de administración, y así sucesivamente, pero se puede determinar fácilmente mediante experimentación de rutina. Como una orientación general, la terapia empezaría con una dosis baja. Esta dosificación inicial se incrementaría o disminuiría gradualmente a intervalos generalmente no menores de 2 días hasta que tiene lugar la respuesta deseada, tomando en cuenta los efectos adversos de los agentes.

La reboxetina y el agente que ayuda a dejar de fumar se pueden administrar separadamente, bien simultánea o secuencialmente en cualquier orden en puntos diferentes en el tiempo. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, deberían administrarse en una forma tal como para proporcionar el efecto del tratamiento deseado que resulta de los niveles efectivos en sangre simultáneos de ambos agentes. Los intervalos de dosificación adecuados y el orden de dosificación con tales componentes serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica, una vez provistos de la presente revelación. Alternativamente, la reboxetina y el agente que ayuda a dejar de fumar se pueden administrar en una sola composición farmacéutica.

Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración a un humano en necesidad de la misma para fomentar dejar de fumar, composición la cual comprende una cantidad efectiva de reboxetina y una cantidad efectiva de un agente que ayuda a dejar de fumar.

En otra realización, el agente que ayuda a dejar de fumar es un antidepresivo. Ejemplos de antidepresivos específicos adecuados para la presente invención incluyen bupropiona, doxepina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, fluoxetina, 5 fluvoxamina, paroxetina, sertralina, fenelzina, tranilcipromina, amoxapina, tomoxetina, maprotilina, trazodona, nefazodona, venlafaxina y mirtazapina; y sus sales e isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, el agente que ayuda a dejar de fumar es un ansiolítico. Ejemplos de ansiolíticos específicos adecuados para la presente 10 invención incluyen benzodiazepinas, tales como alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam, y clonazepam. Ejemplos de ansiolíticos no benzodiazepinas adecuados para la presente invención incluyen HCl buspirona, hidroxicina, y meprobamato.

15 En aún otra realización, el agente que ayuda a dejar de fumar es nicotina.

En todavía otra realización, el agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista del receptor de nicotina. Ejemplos de antagonistas del receptor de nicotina adecuados en la presente invención incluyen mecamilamina, dihidro- 20 beta-eritroidina, cloruro de tubocurarina, d-tubocurarina, amantadina, pempidina, erisodina, clorisondamina, hexametonio, camsilato de trimetafán, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En aún otra realización, el agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista opioide. Ejemplos de los antagonistas opioides en la presente 25 invención incluyen naltrexona, y otros antagonistas de opiato estructuralmente

47
48

relacionados tales como naloxona, nalmefeno, y mezclas de los mismos, prefiriéndose la naltrexona.

Deseablemente, la dosis diaria de reboxetina, cuando se usa el enantiómero (S'S), contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,0 mg. Más preferiblemente, cada dosis de la reboxetina contiene de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8 mg del enantiómero (S'S), e incluso más preferiblemente, cada dosis contiene de 0,05 a aproximadamente 1 mg del enantiómero (S'S). Esta forma de dosificación permite que la dosificación diaria completa se administre en una o dos dosis orales. Esto permitirá que las formulaciones finales contengan 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 ó 2,0 mg del enantiómero (S'S).

En el caso de que se administre la reboxetina racémica, la dosis diaria de reboxetina contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,0 mg. Más preferiblemente, cada dosis de la reboxetina contiene de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3,0 mg, e incluso más preferiblemente, contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg de reboxetina racémica. Esta forma de dosificación permite la dosificación total diaria se administre en una o dos dosis orales. Esto permitirá que las formulaciones finales contengan 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 mg de la reboxetina racémica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar para administración oral, bucal, parenteral, rectal, transdérmica o transmucosal,

o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o administración intranasal. Las composiciones de la invención se pueden formular mediante tecnologías adecuadas conocidas por una persona experta en la técnica.

- 5 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o
- 10 hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico); agentes de deslizamiento; aromas y edulcorantes artificiales y
- 15 naturales; colores y tinciones artificiales o naturales; y solubilizadores. Las composiciones farmacéuticas de la invención para la administración oral pueden también tomar la forma de preparaciones líquidas, tales como disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de su
- 20 uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos o
- 25 alcohol etílico); conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o

49
50

ácido sórbico); y colorantes y/o edulcorantes artificiales o naturales.

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas en maneras convencionales.

Para administración parenteral mediante inyección, las composiciones
5 pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en
vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación
tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.
Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo para
reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de
10 pirógeno, antes de usar.

Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas de la
invención pueden tomar la forma de supositorios o enemas de retención, por
ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorio tales como
manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Para administración transdérmica, las composiciones farmacéuticas de
la invención pueden tomar la forma de un parche transdérmico. El parche
puede comprender un depósito que contiene los agentes activos de la
invención y medios para aplicar el depósito en relación que transmite el
fármaco a la piel o una membrana de un paciente. El depósito se puede
20 adaptar para situarse en contacto directo con la piel o membrana, o una
membrana de control de velocidad se puede interponer entre el depósito y la
piel o membrana. El depósito puede contener los agentes activos de la
invención en forma líquida o como una disolución, o conteniendo una matriz de
polímero sólida o semisólida que tiene dispersos o disueltos dentro de ella los
25 agentes activos de la invención. El depósito puede incluir adicionalmente un

agente que potencia la permeabilidad de la piel que se adapte para ser coadministrado con los agentes activos de la invención. El parche puede comprender adicionalmente una capa impermeable de apoyo la cual reviste o envuelve el depósito aislado de la piel o membrana, y se puede proporcionar una capa adhesiva alrededor del depósito o entre el depósito y la piel para asegurar el parche al paciente.

Para la administración intranasal o administración mediante inhalación las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular en la forma de una disolución o suspensión la cual se puede administrar a partir de un recipiente de pulverizador con bomba que se estruja o bombea por el paciente, o como una presentación de pulverizador de aerosol a partir de un recipiente a presión o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente a presión o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo. Cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto activo y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

DEFINICIONES

El término "que promueve dejar de fumar" como se usa en esta solicitud se refiere a ayudar a un humano a dejar o reducir el tabaco que fuma o a quitar o reducir el uso de productos de tabaco; para disminuir el ansia por productos

de tabaco o nicotina, para reducir la recaída a fumar mucho durante la destoxificación o una vez que la abstinencia de tabaco se ha logrado; o para aliviar diversos síntomas de los síndromes de abstinencia de fumar.

El término "agente que ayuda a dejar de fumar" como se usa en esta solicitud se refiere a un agente terapéutico, compuesto, o composición, diferente de la reboxetina, la coadministración del cual con reboxetina proporciona sinergia terapéutica en la promoción de dejar de fumar. Por "sinergia terapéutica" en la promoción de dejar de fumar se quiere decir una eficacia en la promoción de dejar de fumar que es mayor que la eficacia que se observaría tras la administración bien de reboxetina o bien del agente que ayuda a dejar de fumar.

El término "cantidad efectiva" de reboxetina y un agente que ayuda a dejar de fumar es una cantidad la cual, cuando se coadministra al paciente, es suficiente para proporcionar sinergia terapéutica en fomentar el dejar de fumar.

El término "ansia por productos del tabaco o nicotina" y "síntomas de abstinencia del tabaco" como se usan en el presente documento se refieren ambos a cualquier reacción física o psicológica que se relaciona con romper el hábito de fumar tabaco o usar cualquier producto del tabaco o disminuir la frecuencia o intensidad de fumar tabaco o usar cualquier producto del tabaco.

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para describir materiales que son no tóxicos en la cantidad usada y son adecuados para administrar a los humanos.

EJEMPLOS

Sin descripción adicional, se cree que alguien de habilidad ordinaria en la técnica, usando la descripción precedente y los siguientes ejemplos

ilustrativos, puede hacer y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los procedimientos reivindicados.

Ejemplo 1

Se prepara una composición combinando aproximadamente 0,2 mg de reboxetina bien en su forma racémica o bien en su forma enantiómera +(S,S) con aproximadamente 50 mg de bupropiona en un vehículo farmacéuticamente aceptable en un sólo comprimido o cápsula y se administra oralmente a una frecuencia de dosis entre uno y seis comprimidos diariamente.

Ejemplo 2

Una formulación que comprende aproximadamente 1,0 mg de reboxetina y aproximadamente 150 mg de bupropiona se combina en un único comprimido o cápsula y se administra oralmente a una frecuencia de dosis entre uno y seis comprimidos diariamente.

Ejemplo 3

Una formulación que comprende aproximadamente 1,5 mg de reboxetina y aproximadamente 50 mg de bupropiona se combina en un único comprimido o cápsula y se administra oralmente a una frecuencia de dosis entre uno y seis comprimidos diariamente.

Ejemplo 4

Una formulación que comprende aproximadamente 1,5 mg de reboxetina y aproximadamente 150 mg de bupropiona se combina en un único comprimido o cápsula y se administra oralmente a una frecuencia de dosis entre uno y seis comprimidos diariamente.

Ejemplo 5

Un comprimido de 0,8 mg de reboxetina se toma oralmente dos veces al

día, y un comprimido de 150 mg de bupropiona se toma dos veces diariamente, por la mañana y por la tarde.

84
55

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de reboxetina en combinación con un agente que ayuda a dejar de fumar para fomentar dejar de fumar en un ser humano.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la reboxetina está en la forma de una mezcla racémica de los enantiómeros S,S y R,R, o sales
- 10 farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cualquier proporción.
3. El uso de la reivindicación 1, en el que la reboxetina está en la forma de enantiómero S,S puro o esencialmente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 4. El uso de la reivindicación 2, en el que la cantidad efectiva de reboxetina es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por paciente por día.
- 20 5. El uso de la reivindicación 2, en el que la cantidad efectiva de reboxetina es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por paciente por día.
6. El uso de la reivindicación 2, en el que la cantidad efectiva de
- 25 reboxetina es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 5 mg por paciente por día.

58
56

7. El uso de la reivindicación 2, en el que la cantidad efectiva de reboxetina es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 3 mg por paciente por día.

5 8. El uso de la reivindicación 3, en el que la cantidad efectiva de reboxetina es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 6 mg por paciente por día.

9. El uso de la reivindicación 3, en el que la cantidad efectiva de
10 reboxetina es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 4 mg por paciente por día.

10. El uso de la reivindicación 3, en el que la cantidad efectiva de reboxetina es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 3 mg por
15 paciente por día.

11. El uso de la reivindicación 1 en el que la reboxetina y el agente que ayuda a dejar de fumar se administran por separado.

20 12. El uso de la reivindicación 1 en el que la reboxetina y el agente que ayuda a dejar de fumar se administran en una composición única.

13. El uso de la reivindicación 1 en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es nicotina, un antidepresivo, un ansiolítico, un antagonista del
25 receptor de la nicotina, un antagonista opioide, o la mezcla de los mismos.

14. El uso de la reivindicación 1 en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es nicotina.

5 15. El uso de la reivindicación 14 en el que la nicotina está en una forma de dosificación de parche transdérmico, chicle, pastilla, cápsula, comprimido, inhalante, o pulverizador nasal.

16. El uso de la reivindicación 1 en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antidepresivo.

10

17. El uso de la reivindicación 16 en el que el antidepresivo se selecciona del grupo constituido por bupropiona, doxepina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, fenelzina, tranilcipromina, amoxapina, maprotilina, tomoxetina, duloxetina, trazodona, nefazodona, venlafaxina y mirtazapina; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquier antidepresivo citado.

18. El uso de la reivindicación 16 en el que el antidepresivo es doxepina
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. El uso de la reivindicación 16 en el que el antidepresivo es bupropiona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 20. El uso de la reivindicación 1 en el que el agente que ayuda a dejar

de fumar es un ansiolítico.

21. El uso de la reivindicación 20 en el que el ansiolítico es una benzodiazepina.

5

22. El uso de la reivindicación 20 en el que el ansiolítico es alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam, clonazepam, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

23. El uso de la reivindicación 20 en el que el ansiolítico es buspirona, hidroxicina, meprobamato, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

24. El uso de la reivindicación 20 en el que el ansiolítico es HCl buspirona.

25. El uso de la reivindicación 1 en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista del receptor de nicotina.

20

26. El uso de la reivindicación 25 en el que el antagonista del receptor de nicotina se selecciona a partir de mecamilamina, dihidro-beta-eritroidina, cloruro de tubocurarina, d-tubocurarina, amantadina, pempidina, erisodina, clorisondamina, hexametonio, camsilato de trimetafán, y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier antagonista del receptor de nicotina

25

58
59

citado.

27. El uso de la reivindicación 25 en el que el antagonista del receptor de nicotina es mecamilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

28. El uso de la reivindicación 1 en el que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista opioide.

29. El uso de la reivindicación 28 en el que el antagonista opioide es
10 naltrexona, naloxona, nalmefeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier antagonista opioide citado.

30. El uso de la reivindicación 28 en el que el antagonista opioide es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

31. Composición que comprende reboxetina y un agente que ayuda a dejar de fumar para usar para fomentar dejar de fumar.

32. La composición de la reivindicación 31 en la que el agente que
20 ayuda a dejar de fumar es nicotina, un antidepresivo, un ansiolítico, un antagonista del receptor de la nicotina, un antagonista opioide, o la mezcla de los mismos.

33. La composición de la reivindicación 31 en la que el agente que
25 ayuda a dejar de fumar es nicotina.

59
60

34. La composición de la reivindicación 31 en la que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antidepresivo.

5 35. La composición de la reivindicación 34 en la que el antidepresivo se selecciona del grupo constituido por bupropiona, doxepina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, fenelzina, tranilcipromina, amoxapina, tomoxetina, duloxetina, maprotilina, trazodona, nefazodona,
10 venlafaxina y mirtazapina; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquier antidepresivo citado.

 36. La composición de la reivindicación 34 en la que el antidepresivo es doxepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

 37. La composición de la reivindicación 34 en la que el antidepresivo es bupropiona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 38. La composición de la reivindicación 31 en la que el agente que
20 ayuda a dejar de fumar es un ansiolítico.

 39. La composición de la reivindicación 38 en la que el ansiolítico es una benzodiazepina.

25 40. La composición de la reivindicación 38 en la que el ansiolítico es

~~60~~
61

alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam, clonazepam, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 41. La composición de la reivindicación 38 en la que el ansiolítico es buspirona, hidroxizina, meprobamato, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

 42. La composición de la reivindicación 38 en la que el ansiolítico es HCl
10 buspirona.

 43. La composición de la reivindicación 1 en la que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista del receptor de nicotina.

15 44. La composición de la reivindicación 43 en la que el antagonista del receptor de nicotina se selecciona de mecamilamina, dihidro-beta-eritroidina, cloruro de tubocurarina, d-tubocurarina, amantadina, pempidina, erisodina, clorisondamina, hexametonio, y camsilato de trimetafán, y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier antagonista del receptor de nicotina
20 citado.

 45. La composición de la reivindicación 43 en la que el antagonista del receptor de nicotina es mecamilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

61
62

46. La composición de la reivindicación 1 en la que el agente que ayuda a dejar de fumar es un antagonista opioide.

47. La composición de la reivindicación 46 en la que el antagonista opioide es naltrexona, naloxona, nalmefeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier antagonista opioide citado.

48. La composición de la reivindicación 46 en la que el antagonista opioide es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

49. El uso de la reivindicación 19 en el que la cantidad efectiva de bupropiona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 250 mg por día.

50. El uso de la reivindicación 19, en el que la cantidad efectiva de bupropiona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg por día.

51. El uso de la reivindicación 19, en el que la cantidad efectiva de bupropiona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg.

52. El uso de la reivindicación 14 en el que la cantidad efectiva de nicotina es de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 42 mg por día.

~~62~~
63

53. El uso de la reivindicación 14 en el que la cantidad efectiva de nicotina es de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 21 mg por día.

54. La composición de la reivindicación 31, en la que la reboxetina está
5 en la forma de mezcla racémica de los enantiómeros S,S y R,R, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cualquier proporción.

55. La composición de la reivindicación 31, en la que la reboxetina está
en la forma de enantiómero S,S puro o sustancialmente puro o sales
10 farmacéuticamente aceptables del mismo.

~~63~~
64

RESUMEN

Se revela el uso de la reboxetina en combinación con un agente que ayuda a dejar de fumar para fomentar dejar de fumar. También se revela una
5 composición que comprende reboxetina y un agente que ayuda a dejar de fumar para usar para fomentar dejar de fumar. Ejemplos de los agentes que ayudan a dejar de fumar incluyen nicotina, un antidepresivo, un antagonista del receptor de nicotina, y un antagonista opioide.

OCT 07 2004

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

SEP 21 2004

AA Patent Dept.

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

04 OCT 2004

PHARMACIA
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

PCT

ADD
DRK-AAFrom the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PERRY, Robert Edward
GILL JENNINGS & EVERY
Broadgate House
7 Eldon Street
London EC2M 7LH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

13 SEP 2004

GILL JENNINGS & EVERY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09.09.2004

Applicant's or agent's file reference
00054.PCT1PC 24974A - J. Costelloe
Sandwich

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/6232 ✓International filing date (day/month/year)
26.06.2003 ✓Priority date (day/month/year)
01.07.2002 ✓Applicant
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.

14 OCT 2004

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.

FILING	✓
DEBIT NOTE	
RENEWALS	
RECORDABLE	

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



Rm

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)69
66

Applicant's or agent's file reference 00054.PCT1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 03/16232	International filing date (day/month/year) 26.06.2003	Priority date (day/month/year) 01.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/535		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY 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 5 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 3 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 66.2(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 22.09.2003	Date of completion of this report 09.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Young, A Telephone No. +49 89 2399-7811 

65
67

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/16232

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

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 as originally filed

28-53 filed with telefax on 24.06.2004

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:

66
68

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 03/16232

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. 1-30, 49-53

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect to Industrial Applicability 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	1-53
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-53
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	31-48
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

67
69

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/16232

Re Item III:

1. Claims 1-30 and 49-53 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).

Re Item V:

2. The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D7; this numbering results from the citations D1-D7 found in the International Search Report (ISR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.
3. The application refers to the use of reboxetine in combination with a smoking-cessation enhancing agent such as nicotine, an antidepressant, an anxiolytic, a nicotine receptor antagonist, an opioid antagonist or a mixture thereof for promoting smoking cessation. Further, a composition comprising pure or substantially pure S,S-reboxetine in combination with a smoking-cessation enhancing agent is claimed.
4. The subject-matter of claims 1-53 is considered novel over the cited prior art within the meaning of Article 33(2) PCT.
D1 refers to a reboxetine-fluoxetine combination.
D2 discloses a pharmaceutical method characterized by the use of fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapin, nefazodone, paroxetine, meclonemid, reboxetine, sertraline, venlafaxine bupropion, citalopram or combinations thereof.
The composition of the application differs from D1 and D2 in the pure or substantially pure S,S-reboxetine.
5. The object of the invention is to provide a medicament for promoting smoking cessation in a human.
The posed solution is the use of reboxetine in combination with a smoking-cessation enhancing agent such as nicotine, an antidepressant, an anxiolytic, a nicotine receptor antagonist, an opioid antagonist or a mixture thereof.
Reboxetine has been known in the art for the treatment of nicotine addiction (D4). The same applies to the smoking-cessation enhancing agent such as nicotine, an antidepressant, an anxiolytic, a nicotine receptor antagonist, an opioid antagonist or a mixture thereof (D3, D5, D6).

68
70

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/16232

Thus, it is obvious to a skilled person that the combination of drugs well known for the treatment of tobacco addiction would at least show an additive effect.

If, however an inventive step is to be based on the presence of an unexpected effect such as a synergistic effect, this has to be proven by technical evidence.

At present, the subject-matter of claims 1-53 does not meet the requirements of Article 33 (3) PCT.

WO 2004/002463

PCT/US2003/016232

28. The use of claim 1 wherein the smoking-cessation enhancing agent is an opioid antagonist.
- 5 29. The use of claim 28 wherein the opioid antagonist is naltrexone, naloxone, nalmeferene, or a pharmaceutically acceptable salt of any said opioid antagonist.
30. The use of claim 28 wherein the opioid antagonist is naltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
31. Composition comprising pure or substantially pure S,S-enantiomer of reboxetine
- 10 and an agent selected from the group consisting of nicotine, an antidepressant, an anxiolytic, a nicotine receptor antagonist, and an opioid antagonist, or the mixture thereof.
32. The composition of claim 31 wherein the agent is nicotine.
33. The composition of claim 31 wherein the agent is an antidepressant.
- 15 34. The composition of claim 33 wherein the antidepressant is selected from the group consisting of bupropion, doxepin, amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, fluoxetine, flovoxamine, paroxetine, sertraline, phenelzine, tranylcypromine, amoxapine, tomoxetine, 20 duloxetine, maprotiline, trazodone, nefazodone, venlafaxine, mirtazapine, and pharmaceutically acceptable salts of any said antidepressant.
35. The composition of claim 33 wherein the antidepressant is doxepin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
36. The composition of claim 33 wherein the antidepressant is bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 37. The composition of claim 33 wherein the antidepressant is sertraline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
38. The composition of claim 31 wherein the agent is an anxiolytic.
39. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is a benzodiazepine.
40. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is alprazolam, 30 chlordiazepoxide, clorazopate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, midazolam, clonazepam, or pharmaceutically acceptable salts thereof.
41. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is buspirone, hydroxyzine, meprobamate, or pharmaceutically acceptable salts thereof.
42. The composition of claim 38 wherein the anxiolytic is buspirone HCl.

SUBSTITUTE PAGE

-18 -

RECEIVED

SEP 21 2004

PHARMACIA
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

AMENDED SHEET

Empf.zeit:24/06/2004 22:06

Empf.nr.:151 P.004

24-06-2004

JUN-24-04 15:20 From:

US0316232

T-930 P.05/63 JUN-14-04

70
72

WO 2004/002463

PCT/US2003/016232

43. The composition of claim 1 wherein the agent is a nicotine receptor antagonist.
44. The composition of claim 43 wherein the nicotine receptor antagonist is selected from mecamlamine, dihydro-beta-erythroidine, tubocourarine chloride, d tubocourarine, amantadine, pempidine, erysodine, chlorisondamine, hexamethonium, trimethaphan camsylate, and a pharmaceutically acceptable salt of any said nicotine receptor antagonist.
45. The composition of claim 43 wherein the nicotine receptor antagonist is mecamlamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
46. The composition of claim 31 wherein the agent is an opioid antagonist.
- 10 47. The composition of claim 46 wherein the opioid antagonist is naltrexone, naloxone, nalmeffene, or a pharmaceutically acceptable salt of any said opioid antagonist.
48. The composition of claim 46 wherein the opioid antagonist is naltrexone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 49. The use of claim 19 wherein the effective amount of bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 40 mg to about 250 mg per day.
50. The use of claim 19, wherein the effective amount of bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 50 mg to about 200 mg per
- 20 day.
51. The use of claim 19, wherein the effective amount of bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 75 mg to about 150 ma.
52. The use of claim 14 wherein the effective amount of nicotine is from about 7 mg to about 42 mg per day.

SUBSTITUTE PAGE

- 19 -

RECEIVED

SEP 21 2004

PHARMACIA
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

AMENDED SHEET

Empf.zeit:24/06/2004 22:06

EMPT.nr.:151 P.005

24-06-2004

24-06-04 15:20 From:

T-930 P.06/L
US0316232

~~A~~
73

WO 2004/002463

PCT/US2003/016232

53. The use of claim 14 wherein the effective amount of nicotine is from about 3 mg
to about 21 mg per day.

SUBSTITUTE PAGE

- 20 -

RECEIVED

SEP 21 2004

FILED

AMENDED SHEET

Empf.zeit:24/06/2004 22:06

Empt.nr.:151 P.006

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/002463 A3

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/535**,
31/506, 31/465, 31/13, 31/55, 31/485, 31/137, A61P
25/34, A61K 31/5513

(21) International Application Number:
PCT/US2003/016232

(22) International Filing Date: 26 June 2003 (26.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/392,893 1 July 2002 (01.07.2002) US

(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, GE, GH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): **WONG, Erik, H., F.** [US/US]; 7352 Hampstead Lane, Portage, MI 49024 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
19 February 2004

(74) Agent: **ZHANG, Austin, W.**; Global Intellectual Property, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

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

(54) Title: **METHOD OF PROMOTING SMOKING CESSATION**

(57) Abstract: Disclosed is use of reboxetine in combination with a smoking-cessation enhancing agent for promoting smoking cessation. Also disclosed is a composition comprising reboxetine and a smoking-cessation enhancing agent for use for promoting smoking cessation. Examples of the smoking-cessation enhancing agents include nicotine, an antidepressant, a nicotine receptor antagonist, and an opioid antagonist.

WO 2004/002463 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/16232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/535 A61K31/465 A61K31/55 A61K31/137 A61K31/5513
A61K31/506 A61K31/13 A61K31/485 A61P25/34

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

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)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENAZZI F: "Urinary retention with reboxetine-fluoxetine combination in a young man." CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY. REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE. CANADA DEC 2000, vol. 45, no. 10, December 2000 (2000-12), page 936 XP009021458 ISSN: 0706-7437 the whole document ---	31, 32, 34, 35
X	DE 100 04 547 A (LIEDTKE PHARMED GMBH) 9 August 2001 (2001-08-09) column 5, line 61-68 claim 8 --- -/--	31, 32, 34, 35



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2003

Date of mailing of the international search report

12/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/US 03/1623224
76

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GARRETT B ET AL: "Tobacco addiction and pharmacological interventions" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 2, no. 10, 2001, pages 1545-1555, XP002959080 ISSN: 1465-6566 page 1549, right-hand column, paragraph 2 -page 1550, left-hand column, paragraph 3 ----	1-55
Y	WO 99 52531 A (MCCALL JOHN MICHAEL ;WONG ERIK HO FONG (US); HASSAN FRED (US); UPJ) 21 October 1999 (1999-10-21) page 2, line 7-12 ----	1-55
Y	HUGHES J R ET AL: "Anxiolytics for smoking cessation." COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS (ONLINE: UPDATE SOFTWARE) ENGLAND 2000, no. 4, 2000, page CD002849 XP001156406 ISSN: 1469-493X the whole document ----	1-55
Y	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1984 TENNANT F S JR ET AL: "Withdrawal from nicotine dependence using mecamylamine: comparison of three-week and six-week dosage schedules." Database accession no. NLM6443388 XP002262232 abstract & NIDA RESEARCH MONOGRAPH. UNITED STATES 1984, vol. 55, 1984, pages 291-297, ISSN: 1046-9516 ----	1-55
A	WO 99 58130 A (UPJOHN CO ;TAYLOR DUNCAN PAUL (US)) 18 November 1999 (1999-11-18) page 6, line 8-17 claims 4,5 -----	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/16232

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:

Although claims 1-30 and 49-53 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.
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/US 03/16232

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10004547	A	09-08-2001	DE 10004547 A1	09-08-2001
			EP 1129704 A1	05-09-2001
WO 9952531	A	21-10-1999	AU 756373 B2	09-01-2003
			AU 3449499 A	01-11-1999
			BR 9909478 A	19-12-2000
			CA 2321157 A1	21-10-1999
			CN 1301164 T	27-06-2001
			EP 1069900 A1	24-01-2001
			HU 0102436 A2	28-11-2001
			JP 2002511414 T	16-04-2002
			NO 20005059 A	06-10-2000
			PL 346293 A1	28-01-2002
			SK 14492000 A3	11-06-2001
			TR 200002868 T2	22-01-2001
			WO 9952531 A1	21-10-1999
			US 6352986 B1	05-03-2002
			US 2002049230 A1	25-04-2002
			ZA 200004454 A	28-02-2002
WO 9958130	A	18-11-1999	AU 764579 B2	21-08-2003
			AU 3546099 A	29-11-1999
			BR 9909559 A	19-12-2000
			CA 2326105 A1	18-11-1999
			CN 1300217 T	20-06-2001
			EA 3469 B1	26-06-2003
			EP 1075264 A1	14-02-2001
			HU 0101341 A2	28-08-2001
			JP 2002514601 T	21-05-2002
			NO 20005621 A	07-11-2000
			PL 345351 A1	17-12-2001
			SK 14502000 A3	10-05-2001
			TR 200003262 T2	21-03-2001
			WO 9958130 A1	18-11-1999
			US 2003078262 A1	24-04-2003
			US 2002016325 A1	07-02-2002
			US 2002040041 A1	04-04-2002
			ZA 200005301 A	01-10-2001

77 79

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- 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 o 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: **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
Radicacion : 04130213 00000000 Folios: 76
Fecha (AMD): 2004-12-30 17:12:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES