



No. 12-069442- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 14:05:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 4-(3-(CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA(C)
PIRROL-2 (1H)-IL) PRPOXI) BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA
ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LAS CONTIENEN.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 50, RUE CARNOT 92284 SURESNES CEDEX FRANCIA

74. **APODERADO** MARÍA VICTORIA LIEBBE LOZANO

22. **BOGOTÁ, D.C.,** ABRIL DE 2012

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069442- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 14:05:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER.

Dirección: 50, rue Carnot 92284

Nacionalidad o domicilio: Francia

Lugar de constitución: Francia

Teléfono: 01.55.72.60.00

Fax: 01.55.72.72.13

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARIA VICTORIA LIEBBE

Dirección: Calle 122 No. 48 - 11 de Bogotá

Teléfono: 7420191 Fax: 7420193

E-Mail: victorialiebbe@estrategiajuridica.net

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 51.819.220

TP 54.845

4
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: (Anexo No. 5)

Dirección: (Anexo No. 5)

Nacionalidad o domicilio: (Anexo No. 5)

5

Título(54): NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCILOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL] PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

6

Clasificación Internacional (51):

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33)País de Origen

(32)Fecha

(31)N° de Solicitud

FRANCIA

02 de Mayo
de 2011

11/01347
75 INPI-
Paris SP34

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐ Cual

9

Comprobante de Pago No.:

Fecha

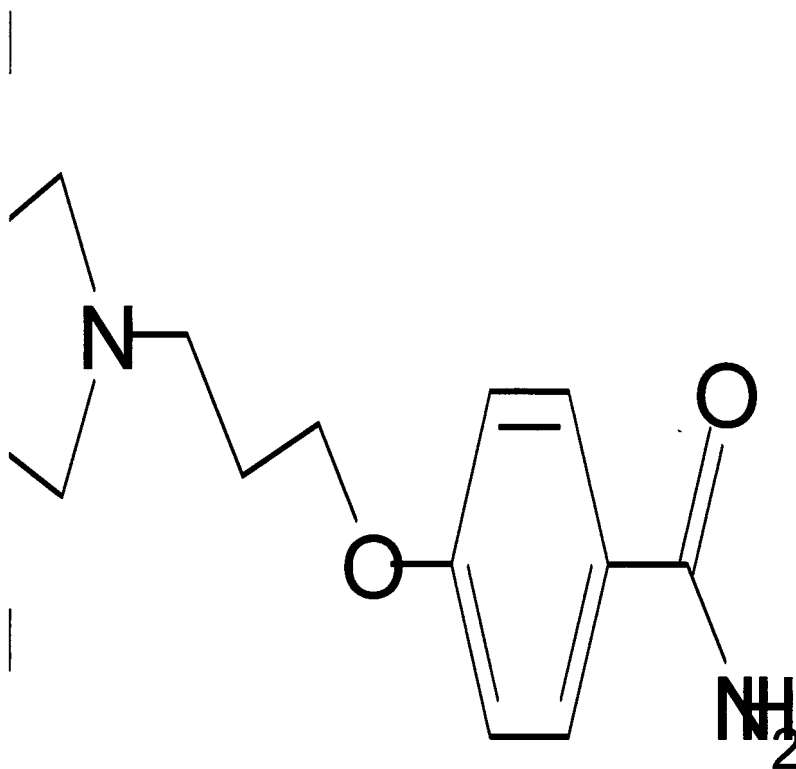
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. **Remítase al Expediente No. 2010 - 145569**
- ☐ Poderes, si fuere el caso. **Remítase al Expediente No. 2010 - 145569**
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patentes o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados total o parcialmente con la invención de esta solicitud

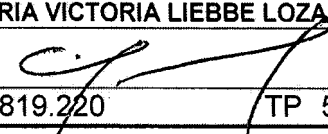
11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE,

NOMBRE: MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANOFIRMA: C.C. 51.819.220TP 54.845

ANEXO No. 1

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]
PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

**NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA
4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]PROPOXI}BENZAMIDA
Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

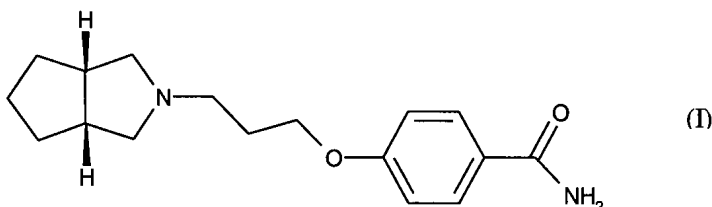
**35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
Francia**

INVENTORES: Caryn TROCME-THIBIERGE

Aurore SORS

Florence KEIME-GUIBERT

La presente invención se refiere a una nueva asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa para la obtención de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

La 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida presenta la particularidad de interaccionar con los sistemas histaminérgicos centrales in vivo. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

La 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, su preparación y su utilización en terapéutica se han descrito en la solicitud de patente WO2005/089747.

La solicitante ha descubierto ahora que la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I), o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, utilizada en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa, poseía propiedades interesantes para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas ligadas al envejecimiento cerebral tales como la enfermedad de Alzheimer se caracterizan por trastornos de la memoria y disfunciones cognitivas. Los trastornos cognitivos están asociados generalmente a una disminución de la capacidad de las neuronas de sintetizar y de liberar determinados neurotransmisores. Además, se observa una

pérdida progresiva de la plasticidad sináptica y de los procesos neuronales, estando esta pérdida acelerada en determinadas regiones específicas del cerebro. Entre los diversos neurotransmisores, la histamina y la acetilcolina centrales juegan un papel crucial en el control de las funciones cognitivas (Witkin y Nelson, *Pharmacol. & Therap.*, 2004, 103, 1-20) y se ha mostrado que sus

5 tasas disminuían fuertemente en el cerebro de los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer respecto a las observadas en las personas mayores sanas (Panula *et al*, *Neuroscience*, 1998, 82(4), 993-997).

Los receptores histaminérgicos de tipo H₃, particularmente abundantes en el sistema nervioso central, son moduladores principalmente presinápticos de la transmisión nerviosa y están

10 presentes en diversos circuitos neuronales relacionados con la cognición (Blandina *et al*, *Learn Mem.*, 2004, 11(1), 1-8). Actúan regulando de manera negativa la liberación de neurotransmisores tales como la histamina, la acetilcolina, la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Dado que las neuronas histaminérgicas parecen estar protegidas en gran medida en la enfermedad de Alzheimer, los compuestos antagonistas o agonistas inversos de los receptores H₃

15 podrían abrir la vía a nuevos tratamientos de los trastornos cognitivos ligados al envejecimiento cerebral.

A la inversa, se observa una degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas en el curso de la enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como el donepezil se utilizan habitualmente en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer con el fin de

20 limitar la disminución de las tasas de acetilcolina en el cerebro bloqueando la acción de la acetilcolinesterasa. Se ha mostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, al igual que los antagonistas/agonistas inversos de los receptores H₃, permitían mejorar las propiedades cognitivas en diferentes modelos animales de memoria episódica y de memoria de trabajo (Esbenshade *et al*, *Br. J. Pharmacol.*, 2008, 154(6), 1166-1181; Yuede *et al*, *Behav. Pharmacol.*,

25 2007, 18(5-6), 347-363). La mejora de las funciones cognitivas puede basarse por lo tanto en dos tipos de estrategia, dirigidas bien a la histamina o a la acetilcolina.

De forma sorprendente, la presente invención ha mostrado que los efectos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa son potenciados por los de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-yl]propoxi}benzamida o de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente

30 aceptable. Así, la co-administración de estos compuestos podría permitir mejorar los rendimientos cognitivos de los pacientes respecto a la administración simple de un inhibidor de la

acetilcolinesterasa sin aumentar sin embargo los efectos perjudiciales asociados al tratamiento (en particular, los trastornos gastrointestinales tales como la náusea o la diarrea, las cefaleas o la fatiga). Dicho de otra forma, los tratamientos que implican dosis terapéuticas de un inhibidor de la acetilcolinesterasa inferiores a las utilizadas clásicamente en mono-administración se vuelven por lo tanto factibles, con rendimientos cognitivos equivalentes incluso superiores y efectos perjudiciales menores.

Este efecto, no previsible, permite considerar la utilización de las asociaciones entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o una de sus sales de adición, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas. Se pretenden particularmente los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.

Preferentemente, la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se utiliza en la forma de un oxalato o de un hidrocloruro en el marco de la invención.

Entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa según la invención, se prefieren particularmente el donepezil, la rivastigmina y la galantamina. El donepezil se utiliza preferentemente en la forma de un hidrocloruro, la rivastigmina en la forma de un hidrógenotartrato y la galantamina en la forma de un hidrobromuro.

Más particularmente, la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y del donepezil se utiliza en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer mientras que la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y de la rivastigmina se prefiere en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

La invención se refiere por lo tanto a la utilización de la asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa, para la obtención

de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas según la invención, la fracción másica de los principios activos (masa de los principios activos respecto a la masa total de la composición) está comprendida preferentemente entre 5 y 50%.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se seleccionarán más particularmente las que convienen para la administración por vía oral, parenteral y principalmente intravenosa, per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular, respiratoria y más específicamente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, comprimidos perlinguales, cápsulas, tabletas, preparaciones inyectables, aerosoles, gotas oculares o nasales, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc...

Además de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y el compuesto inhibidor de la acetilcolinesterasa, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos elegidos entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, estabilizadores, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes etc...

A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:

- ♦ *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- ♦ *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- ♦ *como aglutinantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- ♦ *como disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

Los compuestos de la asociación pueden administrarse de manera simultánea o secuencial. La vía de administración preferida es la vía oral y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o diferida de los principios activos. Por otra parte, los compuestos de la asociación pueden administrarse en la forma de dos composiciones farmacéuticas distintas, conteniendo cada una uno de los principios activos, o bien en la forma de una única composición farmacéutica, en la que los principios activos están mezclados.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son los comprimidos.

La posología útil varía según el sexo, edad y peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y se escalona entre 0,5 mg y 100 mg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida cada 24 horas y, más preferentemente, 5 mg al día. La dosis del inhibidor de la acetilcolinesterasa será igual o inferior a la utilizada cuando se administra solo. En el caso del donepezil, la posología está comprendida entre 0,5 mg y 30 mg al día, siendo las dosis diarias preferidas de hidrocloruro de donepezil 5 y 10 mg . Para la rivastigmina, la posología está comprendida entre 1 mg y 20 mg al día. Las dosis diarias preferidas son 3 y 6 mg dos veces al día cuando la rivastigmina se administra en la forma de un comprimido, mientras que son 4,6 mg y 9,5 mg al día cuando el producto se presenta en la forma de un parche. En el caso de la galantamina, la posología está comprendida entre 1 mg y 30 mg al día, siendo las dosis diarias preferidas 16 y 24 mg.

En los modos de realización preferidos de la invención, la asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (compuesto S) y el donepezil se administra a las dosis diarias siguientes:

	composición 1	composición 2	composición 3
Hidrocloruro del compuesto S (expresado en la base correspondiente)	2 mg	5 mg	20 mg
Hidrocloruro de donepezil	10 mg	10 mg	10 mg

Composición farmacéutica:

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 5 mg (en la base correspondiente) de hidrocloreuro de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y 10 mg de hidrocloreuro de donepezil:

	Hidrocloreuro de 4-{3-[<i>cis</i> -hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il]propoxi}-	
5	benzamida (expresado en la base correspondiente)	5 g
	Hidrocloreuro de donepezil	10 g
	Almidón de maíz	20 g
	Maltodextrina	7,5 g
	Sílice coloidal	0,2 g
10	Glicolato de almidón de sodio	3 g
	Estearato de magnesio	1 g
	Lactosa	55 g

EJEMPLO A:

Experimento en un modelo de memoria episódica, el ensayo de la discriminación contextual

15 **en serie:**

Los efectos de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y del donepezil (los dos utilizados en la forma de un hidrocloreuro), administrados solos o en combinación, se han estudiado utilizando un ensayo de discriminación contextual en serie en el ratón C57B16 con una edad media de 14-15 meses (n=12 por grupo) (Célérrier *et al*, *Learn Mem.*, 2004, 11(2), 196-204; Tronche *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 2010, 215(2): 255-60). En este modelo, los ratones de edad media presentan respecto a los ratones jóvenes una disfunción específica de la memoria contextual, sin déficit de memoria espacial. Este modelo es pertinente para evaluar los efectos de los productos en la enfermedad de Alzheimer porque los pacientes que padecen esta demencia presentan igualmente, y de manera muy precoz, trastornos de memoria episódica contextual (Gold y Budson, *Expert Rev Neurother.*, 2008, 8(12): 1879-1891).

Los ratones, situados en una caja con bordes elevados, aprenden dos tipos de discriminaciones espaciales consecutivas (D1: suelo blanco y D2: suelo negro) en un suelo con cuatro agujeros, en

el que sólo uno de los agujeros tiene cebo, y de manera opuesta entre D1 y D2 (véase la Figura 1). Cada discriminación se realiza sobre un suelo específico (blanco o negro), que constituye el contexto interno específico de cada discriminación. 24h después de la etapa de aprendizaje, los ratones se vuelven a poner sobre el suelo contextual blanco y se mide:

- el porcentaje de respuestas correctas (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en el agujero en el que se ha puesto cebo durante el ejercicio de adquisición sobre el suelo blanco),
- el porcentaje de respuestas interferentes (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en el agujero en el que se ha puesto cebo durante el ejercicio de adquisición sobre el suelo negro, el último contexto presentado a los ratones),
- y el porcentaje de errores (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en los dos agujeros en los que no se ha puesto cebo durante la adquisición, ni sobre el suelo blanco, ni sobre el suelo negro) (véase la Figura 1).

Los resultados muestran que estos ratones de edad media tratados con el vehículo presentan un porcentaje de respuestas correctas cercano al nivel aleatorio en este ensayo sobre placas de 4 agujeros ($\approx 25\%$). Después de un tratamiento crónico de 9 días con hidrocloreuro de donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral), no se observa ningún aumento significativo del porcentaje de respuestas correctas respecto al vehículo (véase la Figura 2). En cambio, la tasa de respuestas correctas aumenta más del 60% respecto al vehículo después de un tratamiento crónico de 9 días con hidrocloreuro de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida a las dosis de 0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral (compuesto denominado S en la Figura 2). Finalmente, la administración de la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) con donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral) da lugar a un aumento de la tasa de respuestas correctas superior a 100% respecto al vehículo solo. Estos resultados muestran una potenciación clara de los efectos del donepezil en presencia de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida.

Además, se ha observado una correlación muy buena entre el aumento de la tasa de respuestas correctas y la disminución de la tasa de respuestas interferentes, confirmando así el efecto específico de cada compuesto y de su asociación sobre la memoria contextual. Así, la administración de la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) con donepezil (0,1 mg/kg de base por

vía oral) aumenta significativamente la fuerza de la memoria contextual (respuestas correctas - respuestas interferentes) respecto a la observada con los compuestos solos. Este aumento observado para la asociación no puede explicarse por una simple aditividad de los efectos de los compuestos administrados solos y muestra una sinergia de actividad de los dos compuestos cuando se co-administran (véase la Figura 3).

Los resultados ponen de manifiesto claramente que la administración de estos dos compuestos en asociación permite obtener un efecto sinérgico importante completamente inesperado. Por otra parte, los análisis farmacocinéticos han mostrado que no había ninguna interacción de tipo farmacocinético entre los dos tratamientos que pudiera justificar o interferir con el efecto sinérgico descrito anteriormente.

EJEMPLO B:

Experimento con la rivastigmina en el mismo ensayo de discriminación contextual en serie:

Los efectos de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y de la rivastigmina (utilizada en la forma de un hidrógenotartrato), administradas solas o en combinación, se han estudiado utilizando el ensayo de discriminación contextual en serie en el ratón C57B16 de edad media descrito en el ejemplo anterior.

En este modelo, se ha mostrado que los ratones de edad media presentan un déficit de memoria contextual respecto a los ratones jóvenes, debido al hecho de que el último contexto en el que aprendieron la localización del agujero con cebo (es decir, suelo negro) interfiere de forma importante con la memoria del agujero con cebo en el primer contexto presentado durante la adquisición (es decir, suelo blanco). Debido a esto, los ratones mayores tienen valores de fuerza de la memoria contextual (respuestas correctas - respuestas interferentes) negativos ya que el porcentaje de respuestas interferentes es superior al porcentaje de respuestas correctas. A la inversa, los ratones jóvenes presentan una fuerza de la memoria contextual positiva (Tronche *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 2010, 215(2): 255-60).

Los resultados de este estudio confirman, como en el ejemplo anterior, el déficit de memoria contextual de los ratones de edad media: los ratones tratados con el vehículo muestran en efecto una fuerza de la memoria contextual negativa de -28% (véase la Figura 4). Después de un tratamiento crónico de 9 días con la rivastigmina a la dosis de 0,1 mg/kg de base por vía oral, se observa un ligero aumento de la fuerza de la memoria contextual respecto al vehículo (-9% frente a -28%), pero ésta permanece negativa, siendo el porcentaje de respuestas interferentes siempre superior al porcentaje de respuestas correctas, lo que hace por lo tanto considerar la dosis de 0,1 mg/kg de rivastigmina como una dosis subactiva.

Asimismo, la fuerza de la memoria contextual sólo aumenta ligeramente respecto al vehículo después de un tratamiento crónico de 9 días de hidrocloreuro de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida a las dosis de 0,3 y de 1 mg/kg de base por vía oral (+6% y +10% frente a -28%, respectivamente). En cambio, la administración de la asociación de la rivastigmina (dosis subactiva de 0,1 mg/kg de base por vía oral) con la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 ó 1 mg/kg de base por vía oral) da lugar a un aumento importante de la fuerza de la memoria contextual, que se vuelve significativamente superior (% respuestas correctas > % respuestas interferentes), por una parte frente al valor obtenido con el vehículo, y por otra parte, frente al obtenido para la rivastigmina sola (+28% y +28% frente a -9%, respectivamente). Estos resultados muestran una potenciación clara de los efectos de la rivastigmina a dosis subactiva en presencia de dosis activas de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, que se traduce en un incremento del rendimiento mnésico de los ratones tratados con la asociación.

En este segundo ejemplo igualmente, el aumento de la fuerza de la memoria contextual observado para las dos asociaciones no puede explicarse por una simple aditividad de los efectos de los compuestos administrados solos y muestra una sinergia de actividad completamente inesperada de los dos compuestos cuando se co-administran.

Por otra parte, los análisis farmacocinéticos han puesto de manifiesto que no había ninguna interacción de tipo farmacocinético entre los dos tratamientos que pudiera justificar o interferir con el efecto sinérgico descrito anteriormente.

En conclusión, los resultados presentados anteriormente ponen de manifiesto una sinergia de actividad entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y la rivastigmina en términos de rendimientos cognitivos y esto sin interacción farmacocinética.

EJEMPLO C:

Experimento con la galantamina en el mismo ensayo de discriminación contextual en serie:

Los efectos de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y de la galantamina (utilizada en la forma de un hidrobromuro), administradas solas o en combinación, se han estudiado igualmente utilizando el ensayo de discriminación contextual en serie en el ratón C57B16 de edad media.

Los resultados de este estudio confirman, como en los ejemplos anteriores, el déficit de memoria contextual de los ratones de edad media: los ratones tratados con el vehículo muestran en efecto una fuerza de la memoria contextual negativa de -28% (véase la Figura 5).

Después de un tratamiento crónico de 9 días con la galantamina a la dosis de 0,3 mg/kg de base por vía oral, no se observa ningún aumento significativo de la fuerza de la memoria contextual respecto al vehículo (-18% frente a -28%), que permanece fuertemente negativa (% respuestas interferentes > % respuestas correctas), la dosis de 0,3 mg/kg de galantamina es por lo tanto subactiva. La fuerza de la memoria contextual no aumenta tampoco de manera significativa respecto al vehículo después de un tratamiento crónico de 9 días de hidrocloruro de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida a la dosis de 0,3 mg/kg de base por vía oral (-3% frente a -28%, respectivamente). Por otra parte, sólo aumenta ligeramente respecto al vehículo (+9% frente a -28%) después de un tratamiento crónico de 9 días de hidrocloruro de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida a la dosis de 1 mg/kg de base por vía oral. En cambio, la administración de la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) con la galantamina (dosis subactiva de 0,3 mg/kg de base por vía oral) da lugar a un aumento importante de la fuerza de la memoria contextual, que se vuelve significativamente superior respecto al valor obtenido con el vehículo solo (+31% y +24% frente a -28%, respectivamente). Estos resultados muestran una potenciación clara de los efectos de la galantamina a dosis subactiva en presencia de una dosis subactiva o ligeramente activa de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, que se traduce en un incremento del rendimiento mnésico de los ratones tratados con la asociación.

De nuevo, en este tercer ejemplo de asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa, el aumento de la fuerza de la memoria contextual observado no puede explicarse por una simple aditividad de los efectos de los compuestos administrados solos.

En conclusión, los resultados presentados anteriormente ponen de manifiesto una sinergia de actividad entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y la galantamina en términos de rendimientos cognitivos.

EJEMPLO D:

Ensayo de observación primaria de Irwin:

Los efectos en términos de seguridad de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y del donepezil (los dos en la forma de un hidrocloruro), administrados solos o en asociación, se han estudiado utilizando el ensayo de observación primaria de Irwin en el ratón C57B16 (n=4 individuos por grupo).

Los cambios comportamentales, los síntomas fisiológicos y neurotóxicos, la temperatura rectal, así como el diámetro de la pupila se registraron según una rejilla de observación estandarizada, derivada de la de Irwin.

Se ha observado que la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) y el donepezil (0,1 y 0,3 mg/kg de base por vía oral) proporcionados solos o en co-administración no inducían ningún cambio observable en el ensayo de Irwin en el ratón. A una dosis más alta (1 mg/kg de base por vía oral), el donepezil administrado solo disminuye la reactividad al tacto e induce una ligera sedación. No se observa ninguna potenciación de los efectos perjudiciales del donepezil a 1 mg/kg cuando se co-administra con la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral). Al contrario, cuando la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se co-administra a la dosis más alta (1 mg/kg de base por vía oral) con el donepezil a 1 mg/kg p.o., no se observa ninguna sedación lo que sugiere que la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida antagoniza la sedación inducida por el donepezil a 1 mg/kg p.o.

En conclusión, los resultados presentados anteriormente ponen de manifiesto una sinergia de actividad entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y el

donepezil en términos de rendimientos cognitivos y esto con un buen perfil de seguridad y sin interacción farmacocinética.

Figura 1. Procedimiento experimental.
(modificado según Tronche *et al.*, 2010)

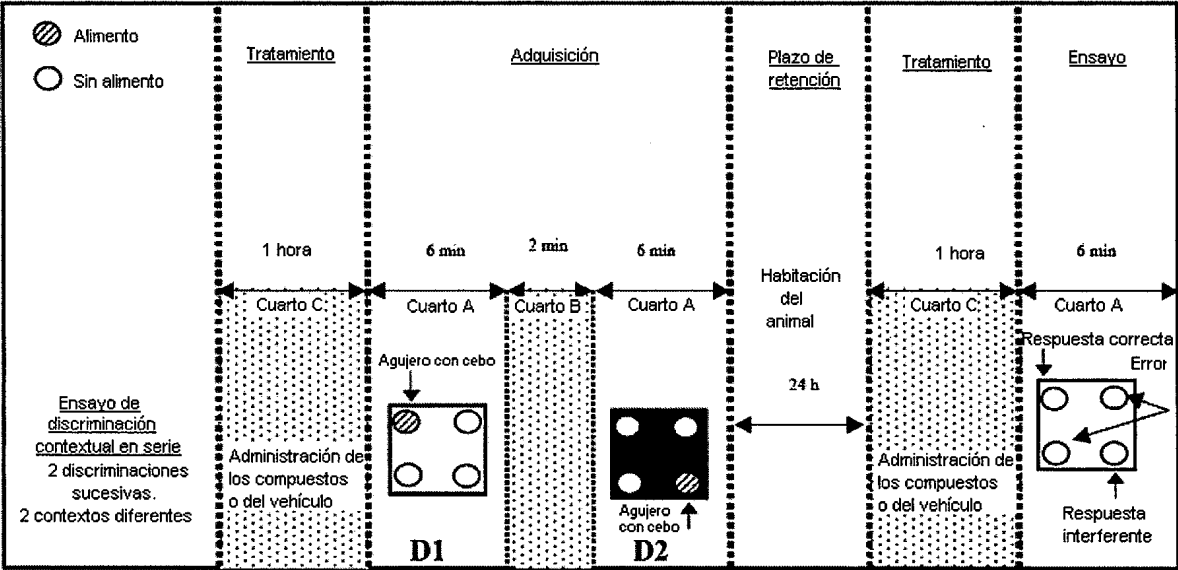
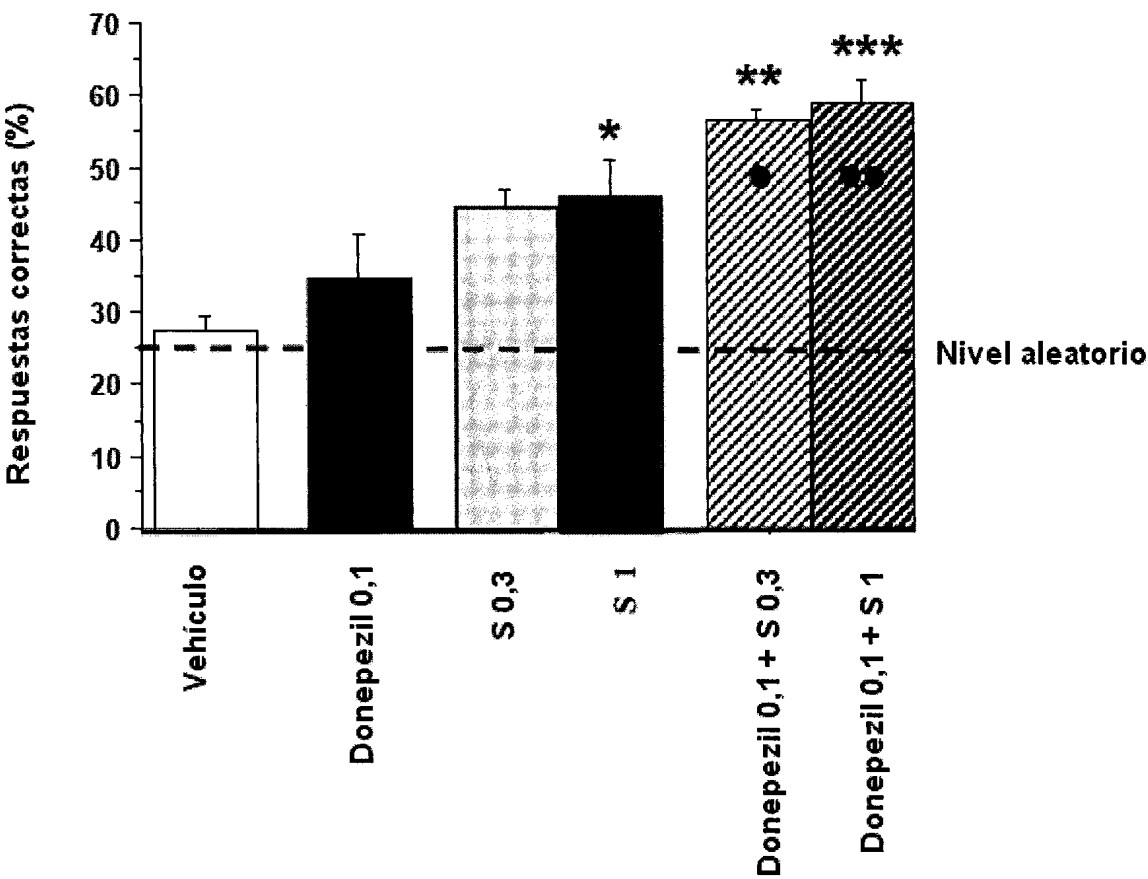
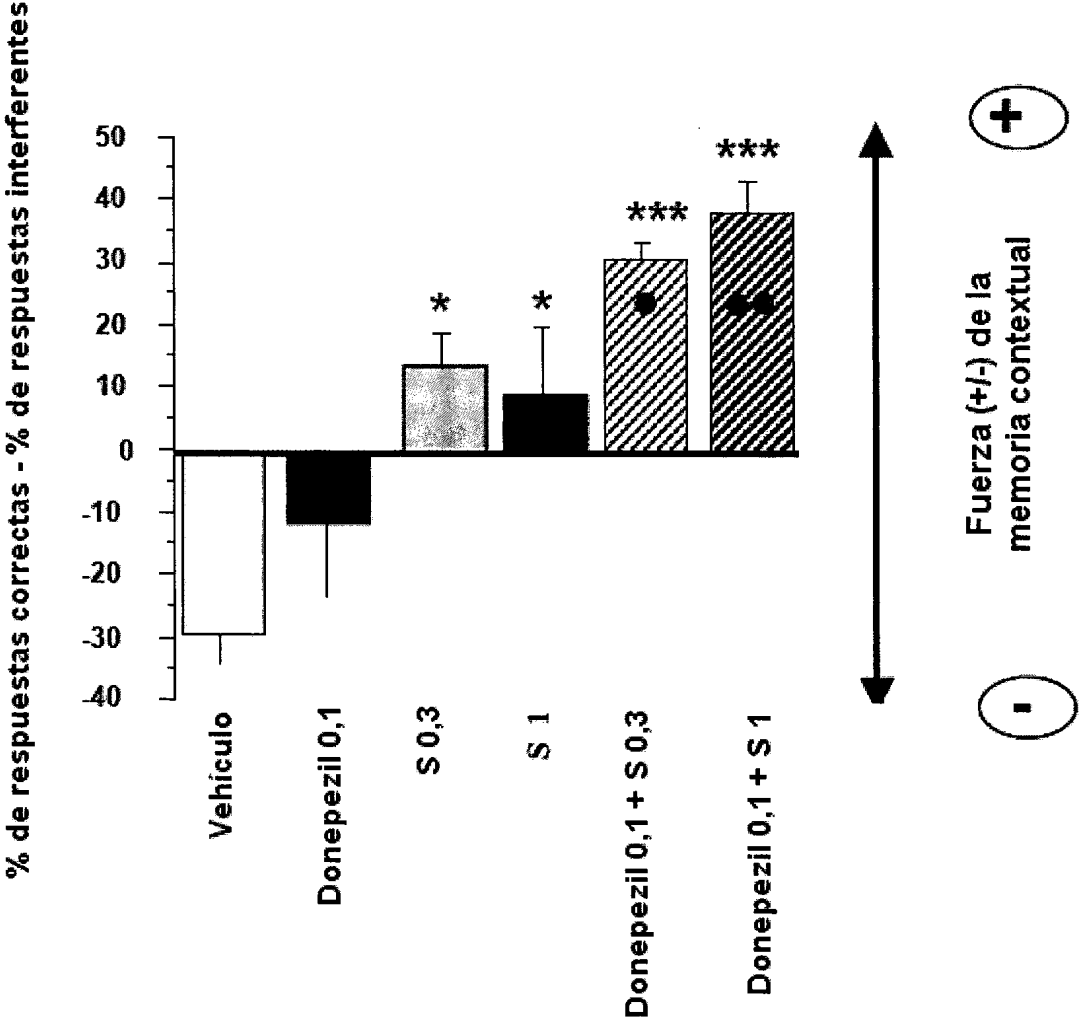


Figura 2. Porcentaje de respuestas correctas (discriminación D1).
(asociación del compuesto S con el donepezil)



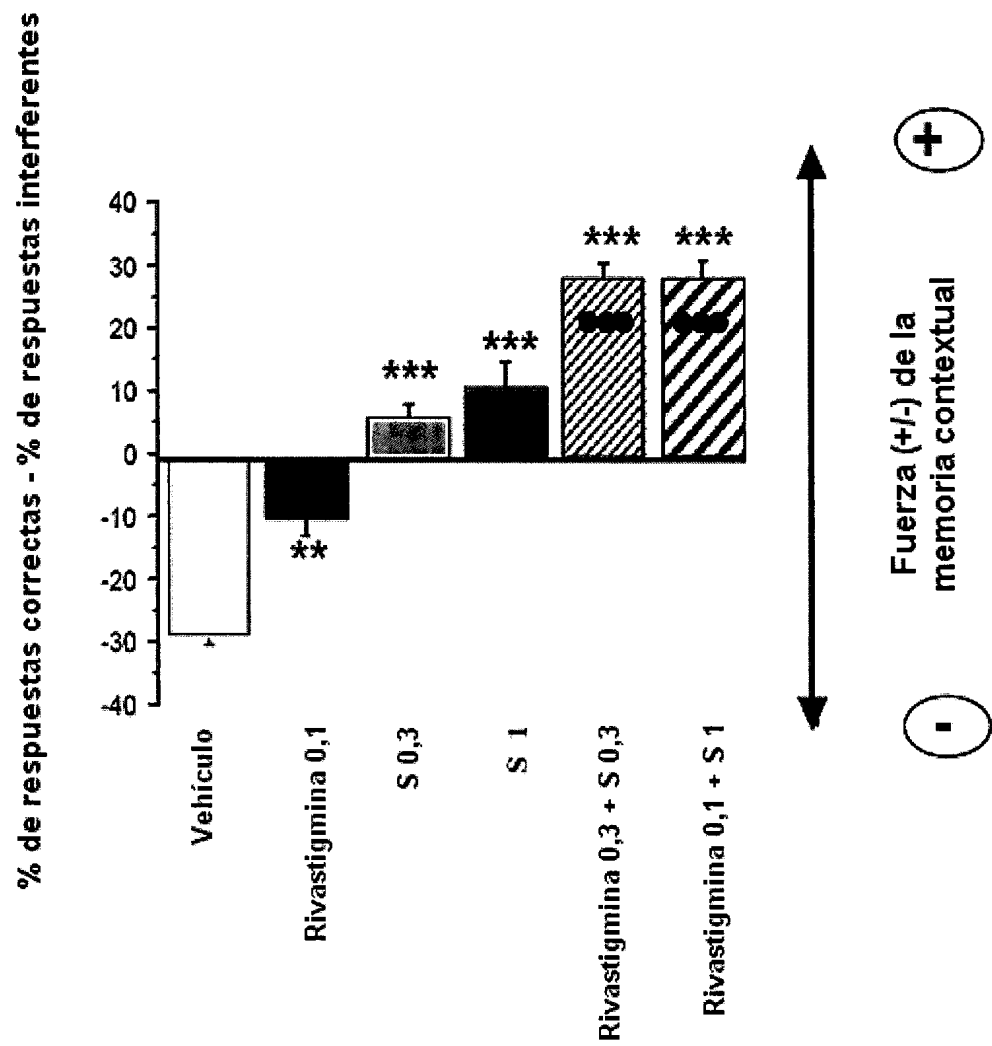
5 * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 frente al vehículo; ● p<0,05; ●● p<0,01 frente al donepezil 0,1 solo

Figura 3. Fuerza de la memoria contextual.
(asociación del compuesto S con el donepezil)



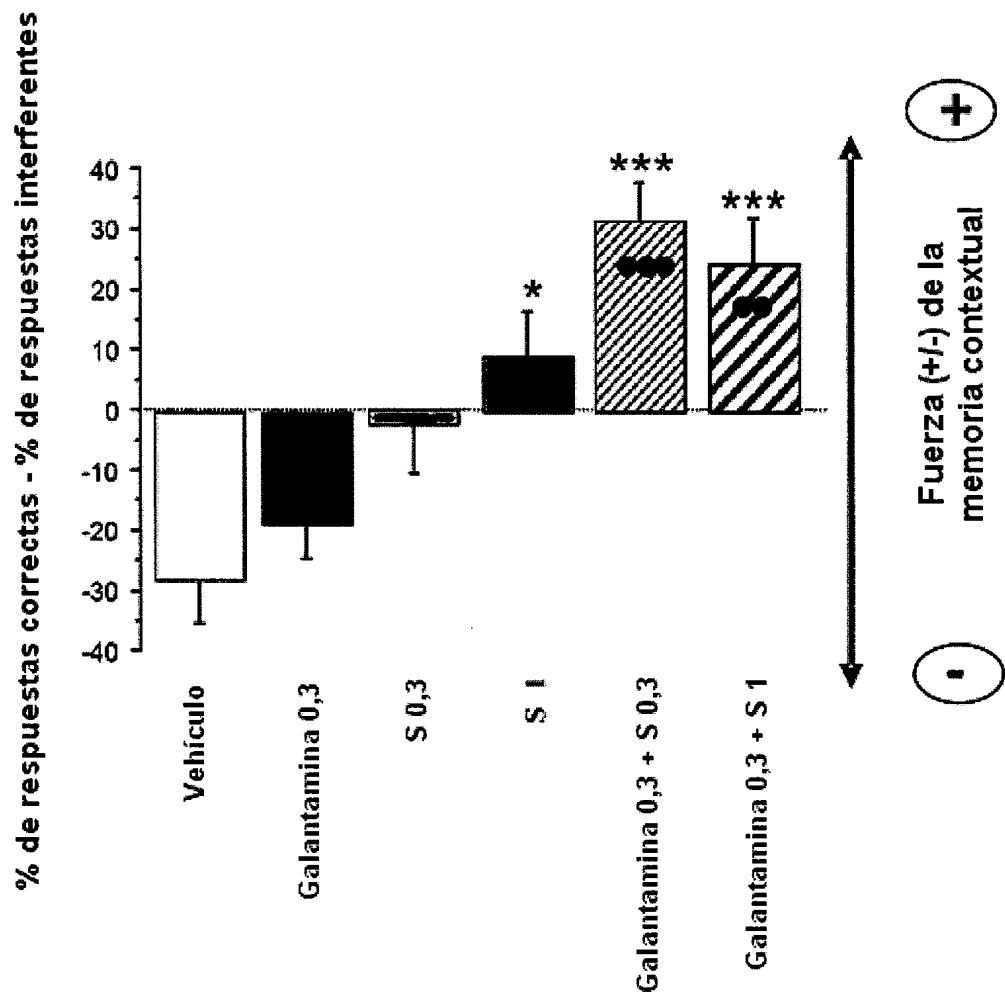
* p<0,05 ; *** p<0,001 frente al vehículo; ● p<0,05; ●● p<0,01 frente al donepezil 0,1 solo.

Figura 4. Fuerza de la memoria contextual.
(asociación del compuesto S con la rivastigmina)



** p<0,01 ; *** p<0,001 frente al vehículo; ●●● p<0,001 frente a la rivastigmina 0,1 sola.

Figura 5. Fuerza de la memoria contextual.
(asociación del compuesto S con la galantamina)



* p<0,05 ; *** p<0,001 frente al vehículo; ●● p<0,01 ; ●●● p<0,001 frente a la galantamina 0,3 sola.

ANEXO No. 2

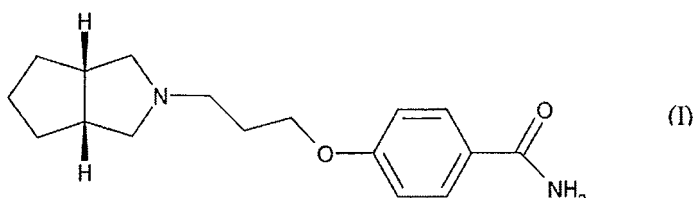
REIVINDICACIONES

NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL] PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

- 1- Asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



- 5 o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.
- 2- Asociación según la reivindicación 1 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se utiliza en la forma de un oxalato o de un hidrocloreuro.
- 10 3- Asociación según la reivindicación 1 ó 2 en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil, la rivastigmina o la galantamina.
- 4- Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el donepezil se utiliza en la forma de un hidrocloreuro, la rivastigmina en la forma de un hidrógenotartrato, y la galantamina en la forma de un hidrobromuro.
- 15 5- Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se administra en la forma de un hidrocloreuro a la dosis diaria de 2 mg, 5 mg ó 20 mg (expresada en la base correspondiente), y porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el hidrocloreuro de donepezil administrado a la dosis diaria de 10 mg.

6- Composición farmacéutica que contiene como principio activo la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

7- Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

8- Composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.

9- Composición farmacéutica según la reivindicación 6 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se administra en la forma de un hidrocloreuro a la dosis diaria de 2 mg, 5 mg ó 20 mg (expresada en la base correspondiente), y porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el hidrocloreuro de donepezil administrado a la dosis diaria de 10 mg.

10- Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

11- Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.

12- Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y el donepezil para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

13- Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y la rivastigmina para su utilización en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

5 **14-** Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y el donepezil para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

10 **15-** Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 5 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y la rivastigmina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

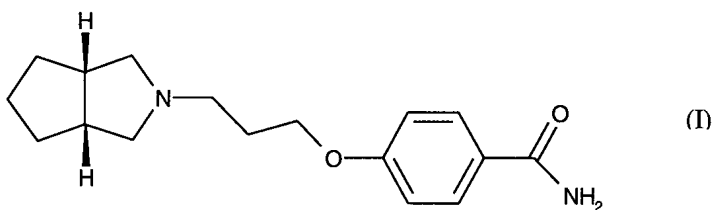
NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]
PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 4-{3-[*CIS*-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1*H*)-IL]PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

Asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



- 5 o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Medicamentos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
---	---

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (31) No. Prioridad 11/01347 (32) Fecha 02-05-2011 (33) País FRANCIA	(51) Clasificación (71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER (72) Interventor(es) Caryn TROCME-THIBIERGE, Aurore SORS y Florence KEIME-GUIBERT (74) Apoderado (s) MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO
---	---

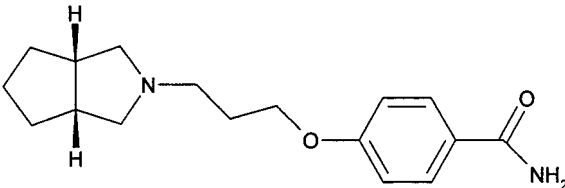
(54) Título: NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL] PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite inicio fase Nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: No. De Presentación:	(87) Publicación Internacional Fecha: No. Publicación:
--	---

Resumen reivindicación (es):

Asociación entre la 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



(I)

o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Medicamentos.

ANEXO No. 4

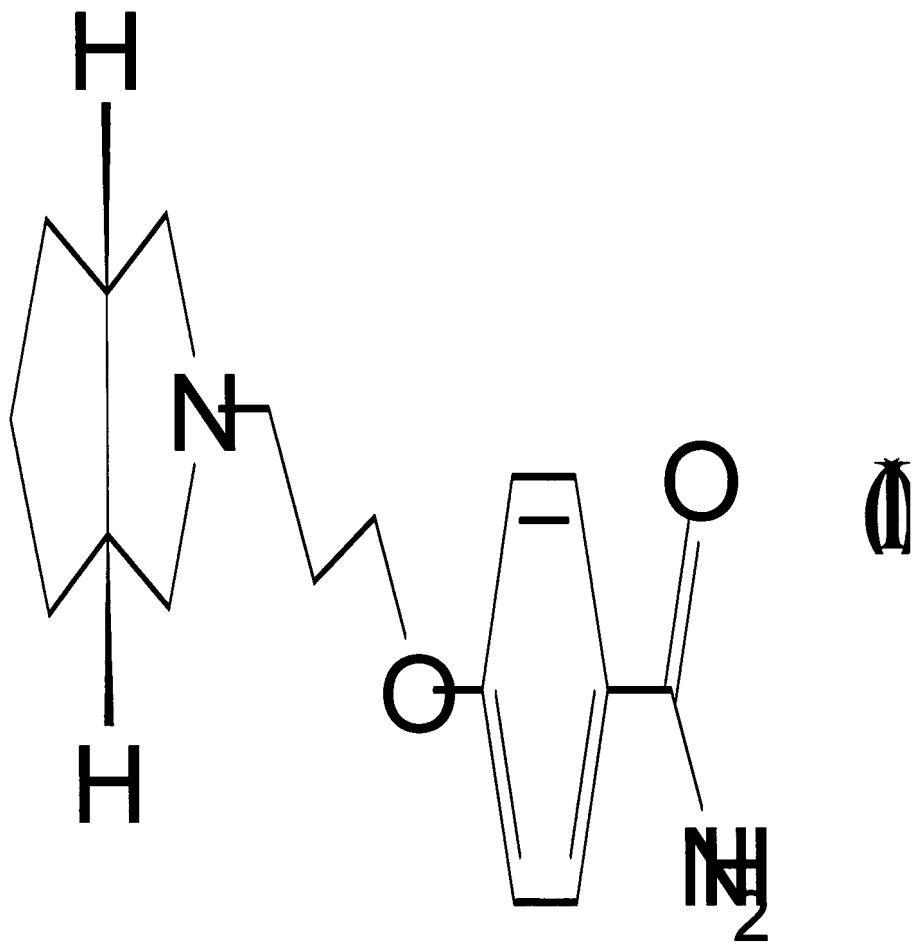
ARTES 6x6 y 12x12

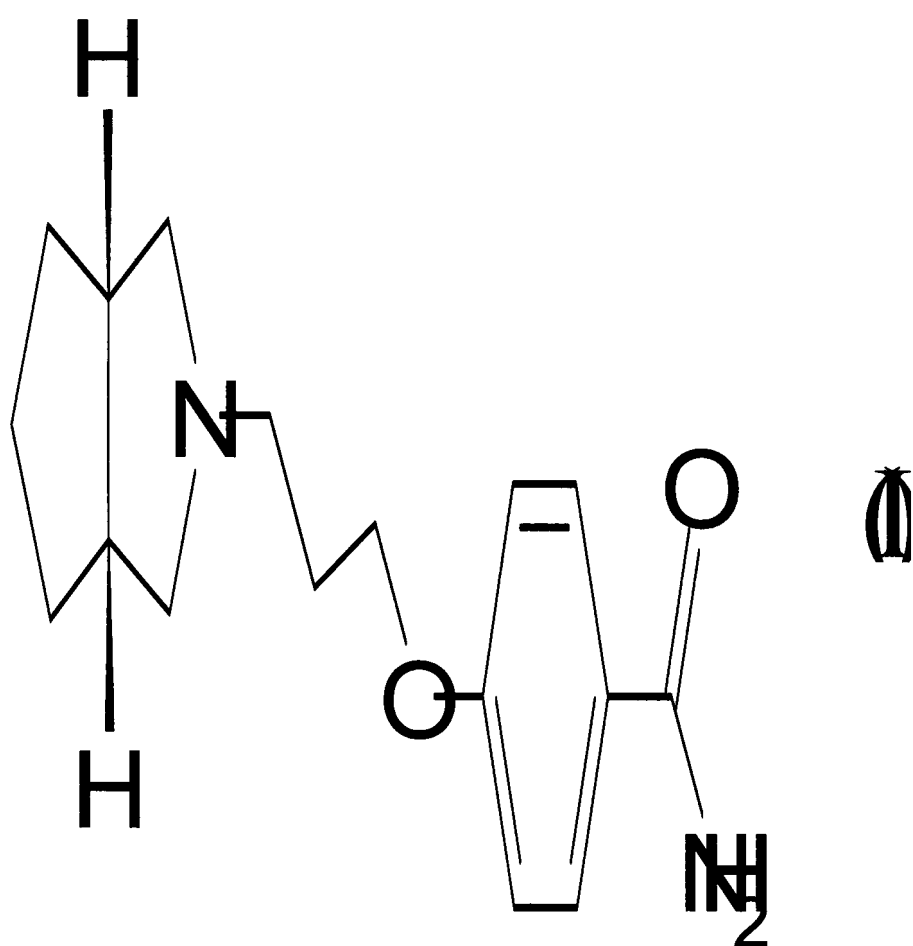
NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCIKLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]
PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

ARTES FINALES

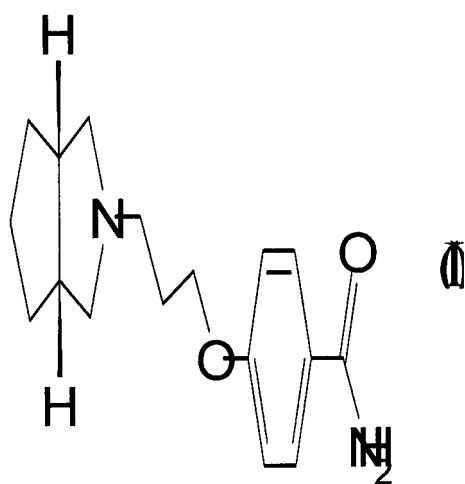
12 X 12

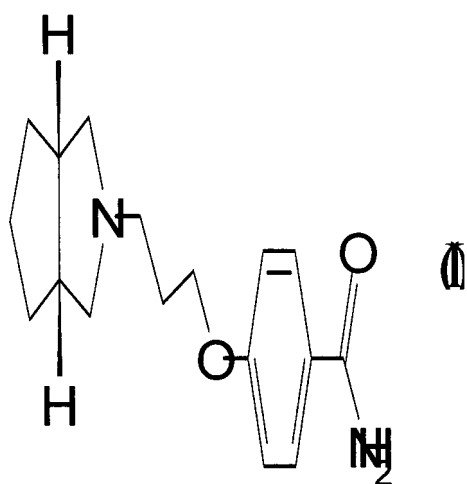




ARTES FINALES

6 X 6





ANEXO 5.

INFORMACION DE LOS INVENTORES

NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCILOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL] PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
Caryn TROCME-THIBIERGE	74, rue Adolphe Guyot F-92270 BOIS COLOMBES - Francia.
Aurore SORS	131, rue de Javel F-75015 Paris – Francia.
Florence KEIME-GUIBERT	136, Laurel Wood avenue – The Teneriffe S-275851 Singapore.

ANEXO No. 6

COPIA CERTIFICADA DE LA PRIMERA SOLICITUD Y SU TRADUCCION

NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]
PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER



Brevet d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 08 MARS 2012

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Directeur des brevets

Philippe CADRE

26bis, rue de Saint-Pétersbourg - 75800 PARIS Cedex 08

Pour vous informer : INPI Direct 0 820 210 211

Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W - 12 08

REMISE D'UN DÉPÔT DATE 02/05/2011 LIEU 75 INPI - Paris SP34 N° D'ENREGISTREMENT 11/01347 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 2 MAI 2011		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCE	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 38093+Ach			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		☒	
Demande de certificat d'utilité		☐	
Demande divisionnaire		☐	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		☐ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE LE 4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY} BENZAMIDE ET UN INHIBITEUR DE L'ACETYLCHOLINESTERASE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	35, rue de Verdun	
	Code postal et ville	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00 N° de télécopie <i>(facultatif)</i> 01.55.72.57.72	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
		☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

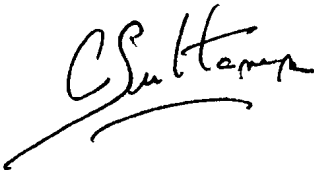
37



REMISE DES DATE	02/05/2011
LIEU	75 INPI - Paris SP34
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	11/01347

DB 540 W - 12 08

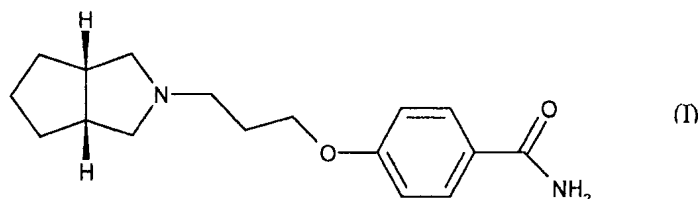
6 MANDATAIRE		
Nom	SULTANEM	
Prénom	Caroline	
Cabinet ou Société	LES LABORATOIRES SERVIER	
Nationalité	FRANCAISE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	35, rue de Verdun
	Code postal et ville	91218 SURESNES CEDEX
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)	01.55.72.57.72	
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEURS		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 BÉNÉFICIAIRE DE LA RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME jusqu'à 1000 salariés (attestation à fournir dans le mois du dépôt) ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche (attestation à fournir dans le mois du dépôt)	
9 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint	☐	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	 Caroline SULTANEM, Ingénieur Brevets	
VISA DE L'INPI		
S. ROCHON		

Vos références pour ce dossier (facultatif)		38093+Ach	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		110 1347	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE LE 4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY} BENZAMIDE ET UN INHIBITEUR DE L'ACETYLCHOLINESTERASE ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		TROCME-THIBIERGE	
Prénoms		Caryn	
Adresse	Rue	74, rue Adolphe Guyot	
	Code postal et ville	92270	BOIS COLOMBES (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		SORS	
Prénoms		Aurore	
Adresse	Rue	131, rue de Javel	
	Code postal et ville	75015	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		KEIME-GUIBERT	
Prénoms		Florence	
Adresse	Rue	136, Laurel Wood avenue - The Teneriffe	
	Code postal et ville	275851	SINGAPOUR (Singapour)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 2 Mai 2011 Caroline SULTANEM, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

38

La présente invention concerne une nouvelle association entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide de formule (I) :



ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

Le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide présente la particularité d'interagir avec les systèmes histaminergiques centraux *in vivo*. Ces propriétés lui confèrent une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

Le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans la demande de brevet WO2005/089747.

La demanderesse a présentement découvert que le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide de formule (I), ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utilisé en association avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, possédait des propriétés intéressantes pour le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

Les maladies neurodégénératives liées au vieillissement cérébral telles que la maladie d'Alzheimer sont caractérisées par des troubles de la mémoire et des dysfonctionnements cognitifs. Les troubles cognitifs sont généralement associés à une diminution de la capacité

des neurones à synthétiser et à libérer certains neurotransmetteurs. De plus, on observe une perte progressive de la plasticité synaptique et des processus neuronaux, cette perte neuronale étant accélérée dans certaines régions spécifiques du cerveau. Parmi les divers neurotransmetteurs, l'histamine et l'acétylcholine centrales jouent un rôle crucial dans le contrôle des fonctions cognitives (Witkin and Nelson, *Pharmacol. & Therap.*, 2004, 103, 1-20) et il a été montré que leurs taux diminuaient fortement dans le cerveau des patients atteints par la maladie d'Alzheimer par rapport à ceux observés chez des personnes âgées saines (Panula *et al*, *Neuroscience*, 1998, 82(4), 993-997).

Les récepteurs histaminergiques de type H₃, particulièrement abondants dans le système nerveux central, sont des modulateurs principalement présynaptiques de la transmission nerveuse et sont présents dans divers circuits neuronaux en rapport avec la cognition (Blandina *et al*, *Learn Mem.*, 2004, 11(1), 1-8). Ils agissent en régulant de manière négative la libération de neurotransmetteurs tels que l'histamine, l'acétylcholine, la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Etant donné que les neurones histaminergiques semblent être largement épargnés dans la maladie d'Alzheimer, les composés antagonistes ou agonistes inverses des récepteurs H₃ pourraient ouvrir la voie à de nouveaux traitements des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral.

A l'inverse, on observe une dégénérescence progressive des neurones cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que le donépézil sont couramment utilisés dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer afin de limiter la diminution des taux d'acétylcholine dans le cerveau en bloquant l'action de l'acétylcholinestérase. Il a été montré que les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, tout comme les antagonistes /agonistes inverses des récepteurs H₃, permettaient d'améliorer les propriétés cognitives dans différents modèles animaux de mémoire épisodique et de mémoire de travail (Esbenshade *et al*, *Br. J. Pharmacol.*, 2008, 154(6), 1166-1181; Yuede *et al*, *Behav. Pharmacol.*, 2007, 18(5-6), 347-363). L'amélioration des fonctions cognitives peut donc reposer sur deux types de stratégie, ciblant soit l'histamine, soit l'acétylcholine.

De façon surprenante, la présente invention a montré que les effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont potentialisés par ceux du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou de ses sels d'addition à un

acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Ainsi, la co-administration de ces composés pourrait permettre d'améliorer les performances cognitives des patients par rapport à la simple administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase sans toutefois augmenter les effets délétères associés au traitement (en particulier, les troubles gastrointestinaux tels que la nausée ou la diarrhée, les céphalées ou la fatigue). Autrement dit, des traitements impliquant des doses thérapeutiques d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase inférieures à celles classiquement utilisées en mono-administration deviennent donc envisageables, avec des performances cognitives équivalentes voire supérieures et des effets délétères moindres.

Cet effet, non prévisible, permet d'envisager l'utilisation des associations entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, ou un de ses sels d'addition, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase dans le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives. Les troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson sont particulièrement visés.

Préférentiellement, le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide est utilisé sous la forme d'un oxalate ou d'un chlorhydrate dans le cadre de l'invention.

Parmi les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase selon l'invention, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine sont particulièrement préférés. Le donépézil est préférentiellement utilisé sous la forme d'un chlorhydrate.

Plus particulièrement, l'association du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et du donépézil est utilisée dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer tandis que l'association du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et de la rivastigmine est préférée dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, la fraction massique en principes actifs (masse des principes actifs sur la masse totale de la composition) est comprise entre 5 et 50%.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on retiendra plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration par voie orale, parentérale et notamment intraveineuse, per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire, respiratoire et plus spécifiquement les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les glossettes, les capsules, les tablettes, les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et le composé inhibiteur de l'acétylcholinestérase, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, les stabilisants, les conservateurs, des absorbants, des colorants, des édulcorants, les aromatisants etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

Les composés de l'association peuvent être administrés de manière simultanée ou séquentielle. La voie d'administration préférée est la voie orale et les compositions pharmaceutiques correspondantes peuvent permettre la libération instantanée ou différée des principes actifs.

Les compositions pharmaceutiques préférées sont les comprimés.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,5 mg et 100 mg de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide par 24 heures, et plus préférentiellement 5 mg par jour. La dose de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase sera égale ou inférieure à celle utilisée lorsqu'il est administré seul. Dans le cas du donépézil, la posologie est comprise entre 0,5 mg et 10 mg par jour, les doses quotidiennes préférées étant de 5 et 10 mg.

Composition pharmaceutique :

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg :

	Chlorhydrate de 4-{3-[<i>cis</i> -hexahydrocyclopenta[<i>c</i>]pyrrol-2(1 <i>H</i>)-yl]propoxy}benzamide	5 g
5	Amidon de maïs.....	20 g
	Maltodextrine	7,5 g
	Silice colloïdale	0,2 g
	Glycolate d'amidon de sodium.....	3 g
	Stéarate de magnésium	1 g
10	Lactose.....	65 g

EXEMPLE A:

Expérience dans un modèle de mémoire épisodique, le test de discrimination contextuelle en série :

15 Les effets du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et du donépézil (tous deux utilisés sous la forme d'un chlorhydrate), administrés seuls ou en combinaison, ont été étudiés en utilisant un test de discrimination contextuelle en série chez la souris C57B16 d'âge moyen 14-15 mois (n=12 par groupe) (Célérrier *et al*, *Learn Mem.*, 2004, 11(2), 196-204). Dans ce modèle, les souris d'âge moyen présentent par rapport aux souris jeunes un dysfonctionnement spécifique de la mémoire contextuelle, sans déficit de mémoire spatiale.

20 Les souris apprennent deux types de discriminations spatiales consécutives (D1 et D2) sur un plancher à quatre trous, dans lequel seul un des trous est appâté. Chaque discrimination est réalisée sur un plancher spécifique (blanc ou noir), qui constitue le contexte interne spécifique à chaque discrimination. 24h après l'étape d'apprentissage, les souris sont
25 placées sur un des deux planchers contextuels et le pourcentage de réponses correctes (i.e.

% d'inclinaisons de la tête dans le trou ayant été précédemment appâté pendant l'exercice d'acquisition dans le contexte correspondant) est mesuré.

Les résultats montrent que ces souris d'âge moyen traitées avec le véhicule présentent un pourcentage de réponses correctes proches du niveau de la chance dans ce test sur plaques à 4 trous ($\approx 25\%$). Après un traitement chronique de 9 jours de chlorhydrate de donépézil (0,1 mg/kg de base per os), aucune augmentation significative du pourcentage de réponses correctes n'est observée par rapport au véhicule (voir Figure 1). En revanche, le taux de réponses correctes augmente de plus de 60% par rapport au véhicule après un traitement chronique de 9 jours de chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide aux doses de 0,3 et 1 mg/kg de base per os (composé appelé S sur la Figure 1). Enfin, l'administration de l'association du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide (0,3 et 1 mg/kg de base per os) avec le donépézil (0,1 mg/kg de base per os) conduit à une augmentation du taux de réponses correctes supérieure à 100% par rapport au véhicule seul. Ces résultats montrent une potentialisation nette des effets du donépézil en présence de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide.

De plus, on a observé une très bonne corrélation entre l'augmentation du taux de réponses correctes et la diminution du taux de réponses interférentes (visite du trou précédemment appâté dans l'autre plancher contextuel), confirmant ainsi l'effet spécifique de chaque composé et de leur association sur la mémoire contextuelle. Ainsi, l'administration de l'association du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide (0,3 et 1 mg/kg de base per os) avec le donépézil (0,1 mg/kg de base per os) augmente significativement la force de la mémoire contextuelle (réponses correctes - réponses interférentes) par rapport à celle observée avec les composés seuls. Cette augmentation observée pour l'association ne peut s'expliquer par une simple additivité des effets des composés administrés seuls et montre une synergie d'activité des deux composés lorsqu'ils sont co-administrés (voir Figure 2).

Les résultats mettent clairement en évidence que l'administration de ces deux composés en association permet d'obtenir un effet synergique important tout à fait inattendu. Par ailleurs, les analyses pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait aucune interaction de

type pharmacocinétique entre les deux traitements qui pourrait justifier ou interférer avec l'effet synergique décrit ci-dessus.

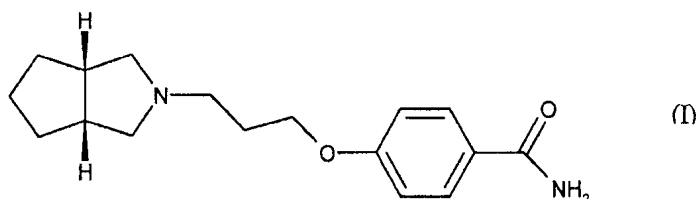
EXEMPLE B:

Test d'observation primaire d'Irwin :

- 5 Les effets en terme de sécurité du 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et du donépézil (tous deux sous la forme d'un chlorhydrate), administrés seuls ou en association, ont été étudiés en utilisant le test d'observation primaire d'Irwin chez la souris C57B16 (n=4 individus par groupe).
- 10 Les changements comportementaux, les symptômes physiologiques et neurotoxiques, la température rectale, ainsi que le diamètre de la pupille ont été enregistrés suivant une grille d'observation standardisée, dérivée de celle d'Irwin.
- 15 Il a été observé que le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide (0,3 et 1 mg/kg de base per os) et le donépézil (0,1 et 0,3 mg/kg de base per os) donnés seuls ou en co-administration n'induisaient aucun changement observable dans le test d'Irwin chez la souris. A plus forte dose (1 mg/kg de base per os), le donépézil administré seul diminue la réactivité au toucher et induit une légère sédation. Aucune potentialisation des effets délétères du donépézil à 1 mg/kg n'est observée lorsqu'il est co-
- 20 administré avec le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide (0,3 et 1 mg/kg de base per os). Au contraire, quand le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide est co-administré à la plus forte dose (1 mg/kg de base per os) avec le donépézil à 1 mg/kg p.o., aucune sédation n'est observée suggérant que le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide antagonise la sédation induite par le donépézil à 1 mg/kg p.o.
- 25 En conclusion, les résultats présentés ci-dessus mettent en évidence une synergie d'activité entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et le donépézil en terme de performances cognitives, et ce avec un bon profil de sécurité et sans interaction pharmacocinétique.

REVENDICATIONS

- 1- Association entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy} benzamide de formule (I) :



- 5 ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
- 2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide est utilisé sous la forme d'un oxalate ou d'un chlorhydrate.
- 10 3- Association selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine.
- 4- Association selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle le donépézil est utilisé sous la forme d'un chlorhydrate.
- 15 5- Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en association avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase selon l'une des revendications 1 à 4 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5 pour le traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 6 pour le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson.

5 8- Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 4 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

10 9- Utilisation d'une association selon la revendication 8 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson.

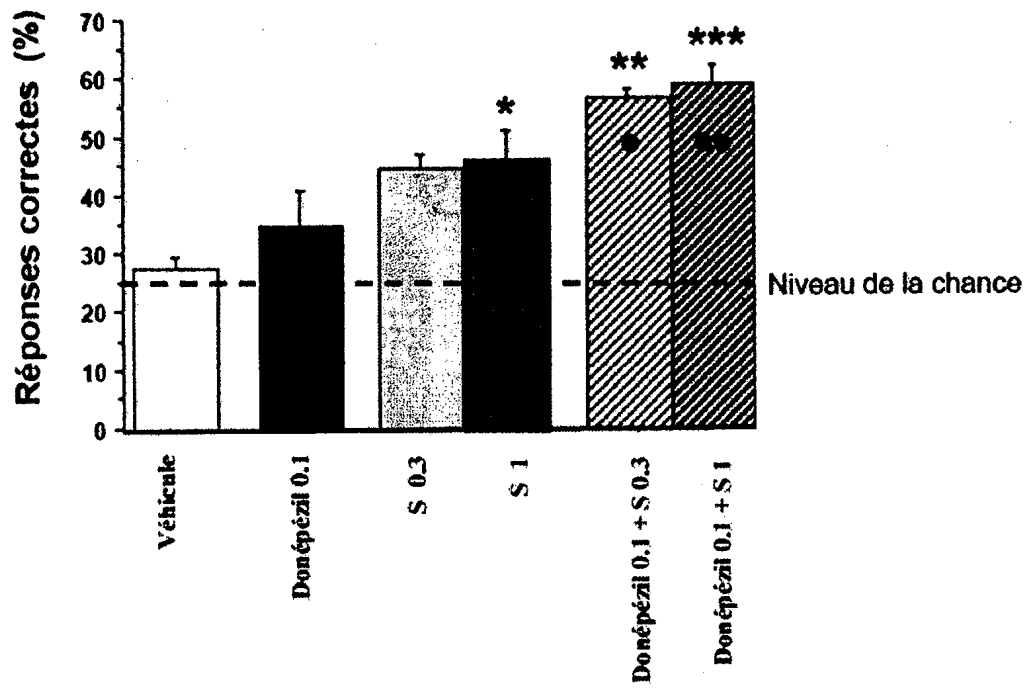
10- Association selon la revendication 1 entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et le donépézil pour le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.

15 11- Association selon la revendication 1 entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et la rivastigmine pour le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson.

20 12- Utilisation d'une association selon la revendication 1 entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et le donépézil pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.

13- Utilisation d'une association selon la revendication 1 entre le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et la rivastigmine pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson.

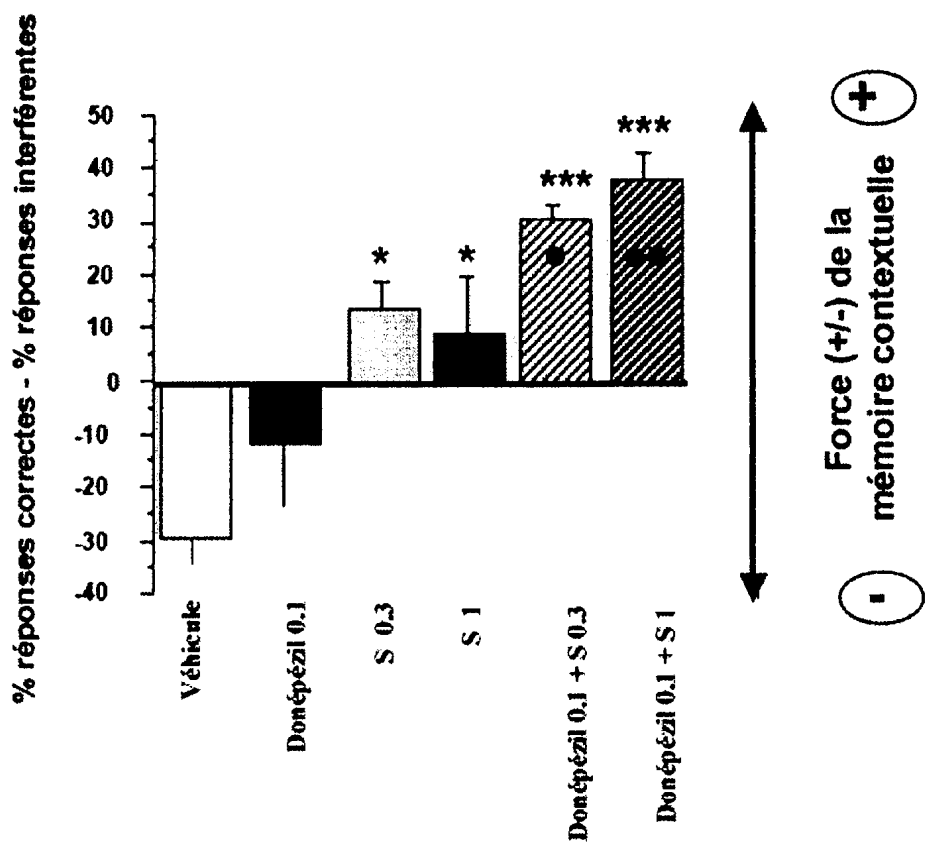
Figure 1. Pourcentage de réponses correctes (discrimination D1).



5

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs véhicule; ● $p < 0.05$; ●● $p < 0.01$ vs donépézil 0.1 seul

Figure 2. Force de la mémoire contextuelle.



* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ vs véhicule; ● $p < 0.05$; ●● $p < 0.01$ vs donépézi 0.1 seul.



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 08 MARZO 2012

Por el Director General del Instituto
Nacional de la Propiedad Industrial
El Director de Patentes

(firma)

Philippe CADRE



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
N° 11354*06

BR1

26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARIS Cedex 08
Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

PETICIÓN DE CONCESIÓN
página 1/2

Reservado para el INPI

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 W - 12 08

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 02/05/2011 LUGAR 75 INPI - París SP34 N° DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 11/01347 FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI -2 MAYO 2011		1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCIA	
Sus referencias para este expediente (optativo) 38093+Ach			
Confirmación de una presentación por fax		☐ N° otorgado por el INPI al fax	
2 TIPO DE SOLICITUD		Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente		☒	
Solicitud de certificado de utilidad		☐	
Solicitud divisional		☐	
Solicitud de patente inicial o solicitud de certificado de utilidad inicial		N° Fecha N° Fecha	
Transformación de una solicitud de patente europea Solicitud de patente inicial		☐ N° Fecha	
3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]-PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.			
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nombre			
Forma de sociedad			
N° SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	35, rue de Verdun	
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		FRANCESA	
N° de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00 N° de fax (optativo) 01.55.72.57.72	
Correo electrónico (optativo)			
		☐ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	

Rellenar imperativamente la 2ª página

46



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICION DE CONCESION
pagina 2/2

BR2

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS	
FECHA 02/05/2011	
LUGAR 75 INPI - Paris SP34	
Nº DE REGISTRO NACIONAL	
OTORGADO POR EL INPI	11/01347

DB 540 W - 12 08

6 MANDATARIO (si ha lugar)		
Apellido		SULTANEM
Nombre		Caroline
Agencia o Sociedad		LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad		FRANCESA
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		
Dirección	Calle	35, rue de Verdun
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX
	País	FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00
Nº de fax (optativo)		01.55.72.57.72
Correo electrónico (optativo)		
7 INVENTOR(ES)		Los inventores son necesariamente personas físicas.
Los solicitantes y los inventores son las mismas personas.		☐ Si ☒ No : En este caso rellenar el formulario de Designación de inventor(es)
8 BENEFICIO DE UNA REDUCCIÓN DEL NIVEL DE TASAS		☐ Persona(s) física(s) ☐ PyME hasta 1.000 asalariados (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito) ☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)
9 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS		☐ Marcar la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias
Se adjunta el soporte electrónico de datos		☐
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos		☐
Si Vd. ha utilizado el impreso "Siguiente" indique el número de páginas adjuntas		
10 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		[firma] Caroline SULTANEM, Ingeniero de Patentes VISADO DEL INPI S. ROCHON

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 1 / 1
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

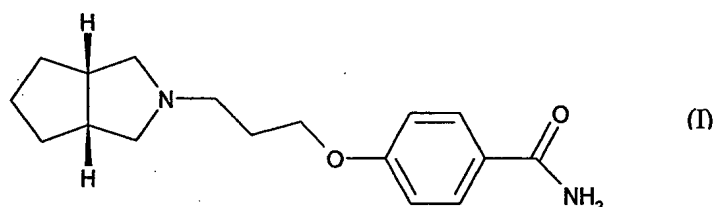
Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (<i>optativo</i>)		38093+Ach	
N° DE REGISTRO NACIONAL		1101347	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NÚEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]-PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		TROCME-THIBIERGE	
Nombre		Caryn	
Dirección	Calle	74, rue Adolphe Guyot	
	Código postal y ciudad	92270	BOIS COLOMBES (Francia)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		SORS	
Nombre		Aurore	
Dirección	Calle	131, rue de Javel	
	Código postal y ciudad	75015	PARIS (Francia)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		KEIME-GUIBERT	
Nombre		Florence	
Dirección	Calle	136, Laurel Wood avenue - The Teneriffe	
	Código postal y ciudad	275851	SINGAPUR (Singapur)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 2 de mayo 2011 Caroline SULTANEM, Ingeniero de Patentes		[Firma]	

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

La presente invención se refiere a una nueva asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa para la obtención de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

La 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida presenta la particularidad de interaccionar con los sistemas histaminérgicos centrales in vivo. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

La 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, su preparación y su utilización en terapéutica se han descrito en la solicitud de patente WO2005/089747.

La solicitante ha descubierto ahora que la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I), o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, utilizada en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa, poseía propiedades interesantes para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas ligadas al envejecimiento cerebral tales como la enfermedad de Alzheimer se caracterizan por trastornos de la memoria y disfunciones cognitivas. Los trastornos cognitivos están asociados generalmente a una disminución de la capacidad de las neuronas de sintetizar y de liberar determinados neurotransmisores. Además, se observa una

pérdida progresiva de la plasticidad sináptica y de los procesos neuronales, estando esta pérdida acelerada en determinadas regiones específicas del cerebro. Entre los diversos neurotransmisores, la histamina y la acetilcolina centrales juegan un papel crucial en el control de las funciones cognitivas (Witkin y Nelson, *Pharmacol. & Therap.*, 2004, 103, 1-20) y se ha mostrado que sus
5 tasas disminuían fuertemente en el cerebro de los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer respecto a las observadas en las personas mayores sanas (Panula *et al*, *Neuroscience*, 1998, 82(4), 993-997).

Los receptores histaminérgicos de tipo H₃, particularmente abundantes en el sistema nervioso central, son moduladores principalmente presinápticos de la transmisión nerviosa y están
10 presentes en diversos circuitos neuronales relacionados con la cognición (Blandina *et al*, *Learn Mem.*, 2004, 11(1), 1-8). Actúan regulando de manera negativa la liberación de neurotransmisores tales como la histamina, la acetilcolina, la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Dado que las neuronas histaminérgicas parecen estar protegidas en gran medida en la enfermedad de Alzheimer, los compuestos antagonistas o agonistas inversos de los receptores H₃
15 podrían abrir la vía a nuevos tratamientos de los trastornos cognitivos ligados al envejecimiento cerebral.

A la inversa, se observa una degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas en el curso de la enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como el donepezil se
20 utilizan habitualmente en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer con el fin de limitar la disminución de las tasas de acetilcolina en el cerebro bloqueando la acción de la acetilcolinesterasa. Se ha mostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, al igual que los antagonistas/agonistas inversos de los receptores H₃, permitían mejorar las propiedades cognitivas en diferentes modelos animales de memoria episódica y de memoria de trabajo (Esbenshade *et al*, *Br. J. Pharmacol.*, 2008, 154(6), 1166-1181; Yuede *et al*, *Behav. Pharmacol.*,
25 2007, 18(5-6), 347-363). La mejora de las funciones cognitivas puede basarse por lo tanto en dos tipos de estrategia, dirigidas bien a la histamina o a la acetilcolina.

De forma sorprendente, la presente invención ha mostrado que los efectos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa son potenciados por los de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-yl]propoxi}benzamida o de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente
30 aceptable. Así, la co-administración de estos compuestos podría permitir mejorar los rendimientos cognitivos de los pacientes respecto a la administración simple de un inhibidor de la

acetilcolinesterasa sin aumentar sin embargo los efectos perjudiciales asociados al tratamiento (en particular, los trastornos gastrointestinales tales como la náusea o la diarrea, las cefaleas o la fatiga). Dicho de otra forma, los tratamientos que implican dosis terapéuticas de un inhibidor de la acetilcolinesterasa inferiores a las utilizadas clásicamente en mono-administración se vuelven por lo tanto factibles, con rendimientos cognitivos equivalentes incluso superiores y efectos perjudiciales menores.

Este efecto, no previsible, permite considerar la utilización de las asociaciones entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o una de sus sales de adición, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas. Se pretenden particularmente los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.

Preferentemente, la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se utiliza en la forma de un oxalato o de un hidrocloreuro en el marco de la invención.

Entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa según la invención, se prefieren particularmente el donepezil, la rivastigmina y la galantamina. El donepezil se utiliza preferentemente en la forma de un hidrocloreuro.

Más particularmente, la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y del donepezil se utiliza en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer mientras que la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y de la rivastigmina se prefiere en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

La invención se refiere por lo tanto a la utilización de la asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa, para la obtención

de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas según la invención, la fracción másica de los principios activos (masa de los principios activos respecto a la masa total de la composición) está comprendida entre 5 y 50%.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se seleccionarán más particularmente las que convienen para la administración por vía oral, parenteral y principalmente intravenosa, per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular, respiratoria y más específicamente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, comprimidos perlinguales, cápsulas, tabletas, preparaciones inyectables, aerosoles, gotas oculares o nasales, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc...

Además de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y el compuesto inhibidor de la acetilcolinesterasa, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos elegidos entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, estabilizadores, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes etc...

A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:

- ♦ *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- ♦ *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- ♦ *como aglutinantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- ♦ *como disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

Los compuestos de la asociación pueden administrarse de manera simultánea o secuencial. La vía de administración preferida es la vía oral y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o diferida de los principios activos.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son los comprimidos.

- 5 La posología útil varía según el sexo, edad y peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y se escalona entre 0,5 mg y 100 mg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida cada 24 horas y, más preferentemente, 5 mg al día. La dosis del inhibidor de la acetilcolinesterasa será igual o inferior a la utilizada cuando se administra solo. En el caso del donepezil, la posología está
- 10 comprendida entre 0,5 mg y 10 mg al día, siendo las dosis diarias preferidas 5 y 10 mg.

Composición farmacéutica:

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 5 mg :

Hidrocloruro de 4-{3-[<i>cis</i> -hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il]propoxi}- benzamida.....	5 g
Almidón de maíz.....	20 g
Maltodextrina	7,5 g
Sílice coloidal	0,2 g
Glicolato de almidón de sodio	3 g
Estearato de magnesio.....	1 g
Lactosa	65 g

EJEMPLO A:

Experimento en un modelo de memoria episódica, el ensayo de la discriminación contextual en serie:

Los efectos de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y del donepezil (los dos utilizados en la forma de un hidrocloreuro), administrados solos o en combinación, se han estudiado utilizando un ensayo de discriminación contextual en serie en el ratón C57B16 con una edad media de 14-15 meses (n=12 por grupo) (Célérrier *et al*, *Learn Mem.*, 2004, 11(2), 196-204). En este modelo, los ratones de edad media presentan respecto a los ratones jóvenes una disfunción específica de la memoria contextual, sin déficit de memoria espacial.

Los ratones aprenden dos tipos de discriminaciones espaciales consecutivas (D1 y D2) en un suelo con cuatro agujeros, en el que sólo uno de los agujeros tiene cebo. Cada discriminación se realiza sobre un suelo específico (blanco o negro), que constituye el contexto interno específico de cada discriminación. 24h después de la etapa de aprendizaje, los ratones se colocan sobre uno de los dos suelos contextuales y se mide el porcentaje de respuestas correctas (es decir, % de inclinaciones de la cabeza en el agujero en el que se ha puesto cebo previamente durante el ejercicio de adquisición en el contexto correspondiente).

Los resultados muestran que estos ratones de edad media tratados con el vehículo presentan un porcentaje de respuestas correctas cercano al nivel aleatorio en este ensayo sobre placas de 4 agujeros ($\approx 25\%$). Después de un tratamiento crónico de 9 días con hidrocloreuro de donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral), no se observa ningún aumento significativo del porcentaje de respuestas correctas respecto al vehículo (véase la Figura 1). En cambio, la tasa de respuestas correctas aumenta más del 60% respecto al vehículo después de un tratamiento crónico de 9 días con hidrocloreuro de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida a las dosis de 0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral (compuesto denominado S en la Figura 1). Finalmente, la administración de la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) con donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral) da lugar a un aumento de la tasa de respuestas correctas superior a 100% respecto al vehículo solo. Estos resultados muestran una potenciación clara de los efectos del donepezil en presencia de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida.

Además, se ha observado una correlación muy buena entre el aumento de la tasa de respuestas correctas y la disminución de la tasa de respuestas interferentes (visita del agujero en que se ha puesto cebo previamente en el otro suelo contextual), confirmando así el efecto específico de cada compuesto y de su asociación sobre la memoria contextual. Así, la administración de la asociación de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) con donepezil (0,1 mg/kg de base por vía oral) aumenta significativamente la fuerza de la memoria contextual (respuestas correctas - respuestas interferentes) respecto a la observada con los compuestos solos. Este aumento observado para la asociación no puede explicarse por una simple aditividad de los efectos de los compuestos administrados solos y muestra una sinergia de actividad de los dos compuestos cuando se co-administran (véase la Figura 2).

Los resultados ponen de manifiesto claramente que la administración de estos dos compuestos en asociación permite obtener un efecto sinérgico importante completamente inesperado. Por otra parte, los análisis farmacocinéticos han mostrado que no había ninguna interacción de tipo farmacocinético entre los dos tratamientos que pudiera justificar o interferir con el efecto sinérgico descrito anteriormente.

EJEMPLO B:

Ensayo de observación primaria de Irwin:

Los efectos en términos de seguridad de la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y del donepezil (los dos en la forma de un hidrocloreuro), administrados solos o en asociación, se han estudiado utilizando el ensayo de observación primaria de Irwin en el ratón C57B16 (n=4 individuos por grupo).

Los cambios comportamentales, los síntomas fisiológicos y neurotóxicos, la temperatura rectal, así como el diámetro de la pupila se registraron según una rejilla de observación estandarizada, derivada de la de Irwin.

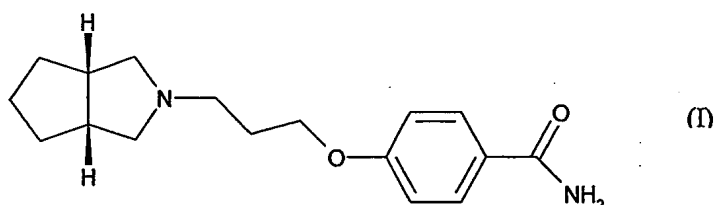
Se ha observado que la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral) y el donepezil (0,1 y 0,3 mg/kg de base por vía oral)

proporcionados solos o en co-administración no inducían ningún cambio observable en el ensayo de Irwin en el ratón. A una dosis más alta (1 mg/kg de base por vía oral), el donepezil administrado solo disminuye la reactividad al tacto e induce una ligera sedación. No se observa ninguna potenciación de los efectos perjudiciales del donepezil a 1 mg/kg cuando se co-administra con la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida (0,3 y 1 mg/kg de base por vía oral). Al contrario, cuando la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se co-administra a la dosis más alta (1 mg/kg de base por vía oral) con el donepezil a 1 mg/kg p.o., no se observa ninguna sedación lo que sugiere que la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida antagoniza la sedación inducida por el donepezil a 1 mg/kg p.o.

En conclusión, los resultados presentados anteriormente ponen de manifiesto una sinergia de actividad entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y el donepezil en términos de rendimientos cognitivos y esto con un buen perfil de seguridad y sin interacción farmacocinética.

REIVINDICACIONES

- 1- Asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



- 5 o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

- 2- Asociación según la reivindicación 1 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se utiliza en la forma de un oxalato o de un hidrocloreuro.

- 10 3- Asociación según la reivindicación 1 ó 2 en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil, la rivastigmina o la galantamina.

- 4- Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el donepezil se utiliza en la forma de un hidrocloreuro.

- 15 5- Composición farmacéutica que contiene como principio activo la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

6- Composición farmacéutica según la reivindicación 5 para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

7- Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.

5

8- Utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento cerebral y a las enfermedades neurodegenerativas.

10

9- Utilización de una asociación según la reivindicación 8 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.

15

10- Asociación según la reivindicación 1 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y el donepezil para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

11- Asociación según la reivindicación 1 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y la rivastigmina para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

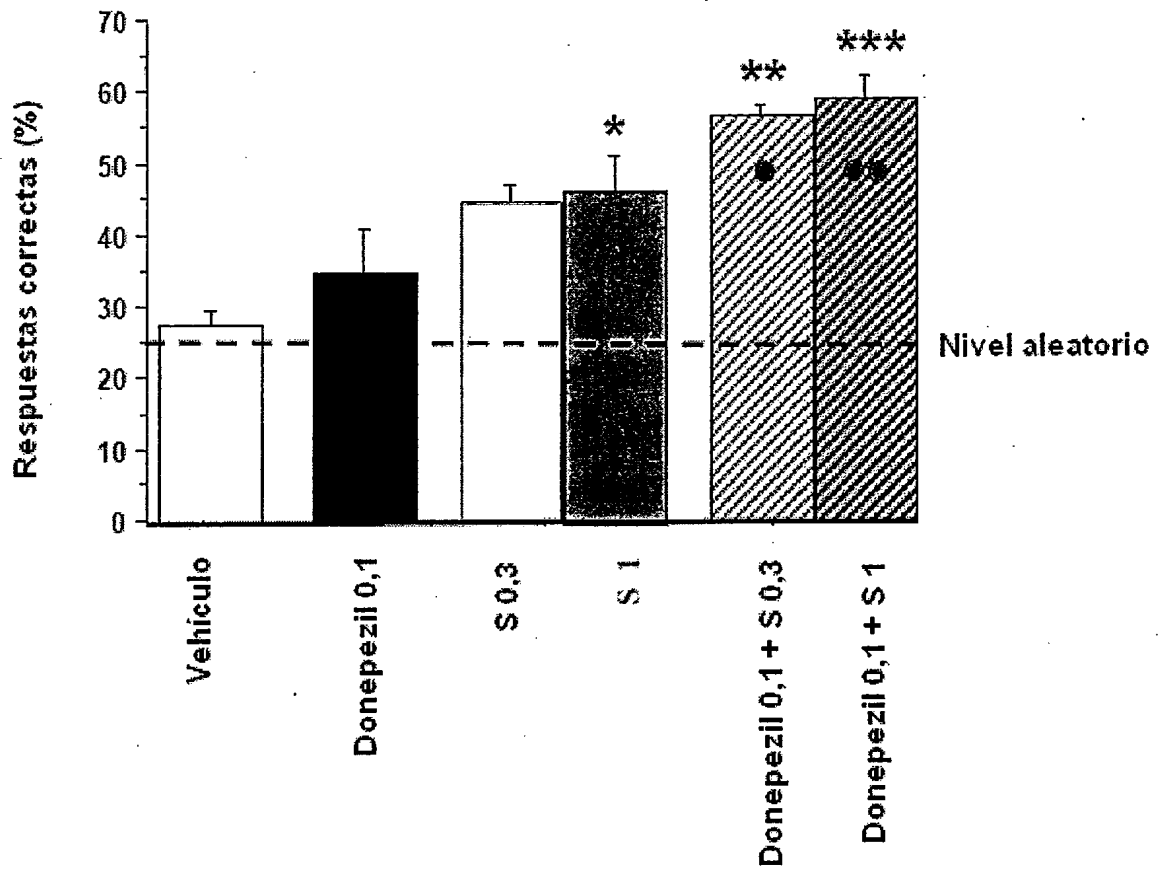
20

12- Utilización de una asociación según la reivindicación 1 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y el donepezil para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

13- Utilización de una asociación según la reivindicación 1 entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y la rivastigmina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Parkinson.

5

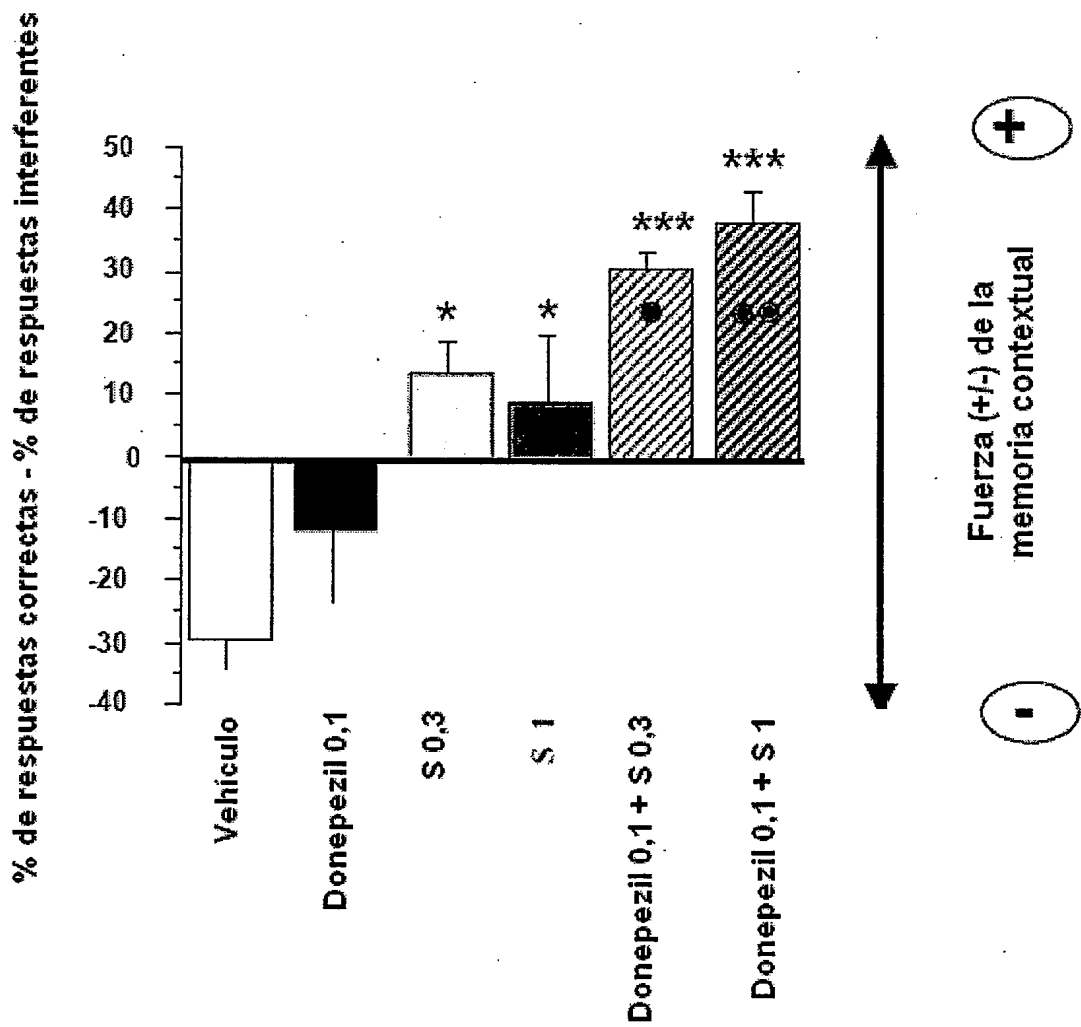
Figura 1. Porcentaje de respuestas correctas (discriminación D1).



5

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ frente al vehículo; ● $p < 0,05$; ●● $p < 0,01$ frente al donepezil 0,1 solo

Figura 2. Fuerza de la memoria contextual.



* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ frente al vehículo; ● $p < 0,05$; ●● $p < 0,01$ frente al donepezil 0,1 solo.

ANEXO No. 7

COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE PATENTE + PRIORIDAD + 5 REIVINDICACIONES ADICIONALES

NUEVA ASOCIACION ENTRE LA 4-{3-[CIS-HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]
PROPOXI}BENZAMIDA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0041466
		Bogotá D.C., Abril 27 de 2012 - 10:01:13

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.				NI 830.042.424	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426909394	27/04/2012	910.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-069442- -00000-0000
Fecha: 2012-04-27 14:05:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

63

- / -

Bogotá D.C., Abril 27 de 2012 - 10:01:13

NI 830.042.424

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426909394	27/04/2012	910.000.00

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	170.000.00
				170.000.00
				\$170.000.00

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

No. 12-069443

No. 12-069442- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 14:05:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 27 de 2012 - 10:01:14

6A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

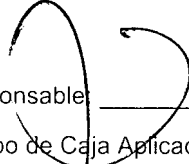
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0041468
		Bogotá D.C., Abril 27 de 2012 - 10:01:13

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.	NI 830.042.424
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426909394	27/04/2012	910.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	150.000.00
				\$150.000.00
=====				

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-069442- -00000-0000
Fecha: 2012-04-27 14:05:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

65



No. 12-069442- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 14:05:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO I

☒	Indicación que se solicita una patente.
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☒	Descripción de la invención
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐