

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PAENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-74311

**TITULO: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA MEJORAR LA
RECUPERACION DE ANESTESIA**

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Julio 28 de 2006

P2006/000125

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

30-08-06.

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000010

Fecha Enero 6, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/082366

Fecha Septiembre 9, 2005

6

Título (54) **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA MEJORAR LA
RECUPERACION DE ANESTESIA**Clasificación Internacional (51) **A61K 31/439, A61P 39/00, 41/00**

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 30, 2004

(31) Número de Solicitud

60/540.697

9

Comprobante de pago No. 06 - 54.709

Fecha Julio 18, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06.051.744 Adjunto copia simple.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000010**MARY ANNE HICKMAN****Eastern Point Road,****Groton, Connecticut 06340****Estados Unidos de América****Nacionalidad: Estadounidense****CHRISTINE EDNA MISKELL****Ramsgate Road Sandwich,****Kent, CT 13 9NJ****Reino Unido****Nacionalidad: Estadounidense**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074311-00000-0000
Fec: 2006-07-28 17:20:49 Dep. 2020 NUECREACION
TIG. 11 PATENTE VII
Ene: 378 FASE NACIONAL II

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 54,709
FECHA : JULIO 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-06116-6	52202900	18/07/2006	3,092,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 00005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. G. N. E.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

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

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

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

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. S. 777
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRACION No. 0130 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

7

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 11 de mayo de 2006
BOGOTÁ, COLOMBIA, 11 de mayo de 2006

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Leñas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Sharon E. Kilham



SHARON E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 01336116321
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SHORLEY and SUBSCRIBED before me
Sharon E. Kilham
Nov. 2006

State of New York
County of New York, } ss.

467518

Form 1

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

Heitor Z. Killian

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

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

FILE PAID \$3.00

APR 2 2005

Norman Goodman

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

7
12

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/082366 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/439, A61P 39/00, 41/00

(21) International Application Number: PCT/IB2005/000010

(23) International Filing Date: 6 January 2005 (06.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/540,697 30 January 2004 (30.01.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, Ct 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HICKMAN, Mary, Anne [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MISKELL, Christine, Edna [US/US]; Pfizer Global Research and Development, European Pharma Patent Department, Ramsgate Road 340, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

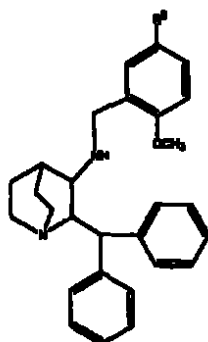
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

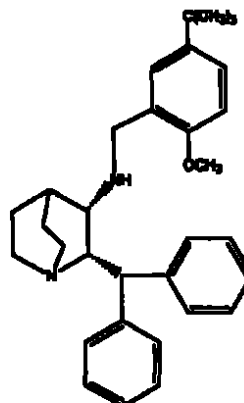
Published:
— with international search report

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

(54) Title: NK-1 RECEPTOR ANTAGONISTS ANESTHESIA RECOVERY



(I)



(Ia)

(57) Abstract: The present invention is directed to the administration of a compound of the Formula (I) and (Ia), wherein R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl, to an animal to improve anesthesia recovery

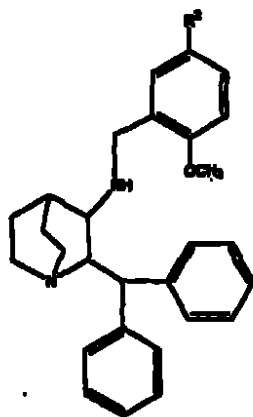
WO 2005/082366 A1

NK-1 RECEPTOR ANTAGONISTS TO IMPROVE ANESTHESIA RECOVERY**FIELD OF INVENTION**

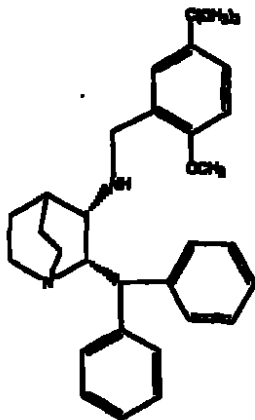
5

The present invention relates to a method of improving anesthesia recovery comprising the step of administering to an animal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of a NK-1 receptor antagonist.

10 In particular, the present invention is directed to the administration of a compound of the Formula I, wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl, to an animal to improve anesthesia recovery.



The invention is particularly directed to the administration of a compound of the Formula Ia to an animal to improve anesthesia recovery.



15

BACKGROUND

The compounds of Formula I and Ia, NK-1 receptor antagonists, are effective as anti-emetic agents for mammals. Compounds of Formula I and Ia are the subject of U.S. 6,222,038 and U.S. 6,255,320. The preparation of the compounds are described therein. U.S. 5,393,762 also describes pharmaceutical compositions and treatment of emesis using NK-1 receptor antagonists. WO 03/009548 describes the use of NK-1 receptor antagonists to treat abnormal anxiety behaviour in companion animals. The text of the aforementioned patents and all other references cited in this specification are hereby incorporated by reference in their entirety.

Animals recovering after general anesthesia often appear dysphoric and exhibit behaviors such as excessive vocalization and purposeless movement. During the recovery period animals may experience traumatic injuries, especially to the head, in early attempts to achieve sternal recumbency and later while attempting to stand or walk too soon. This risk of injury is extremely high among horses, which despite specialized recovery stalls, frequently injure themselves and medical staff as they recover from anesthesia. Administration of an agent to an animal prior to induction of anesthesia, during an anesthetic episode or after anesthesia, that could improve the quality of the anesthetic recovery by reducing this potentially traumatic purposeless movement, would be valuable.

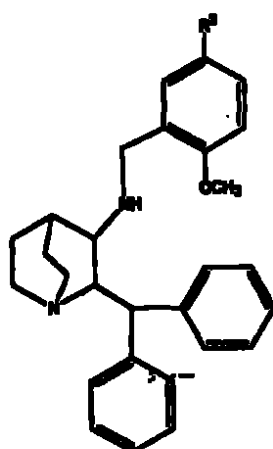
SUMMARY OF INVENTION

In one aspect, the invention is directed to a method of improving anesthesia recovery comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

In a further aspect, the invention is directed to the use of a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug, in the manufacture of a medicament for improving anesthesia recovery.

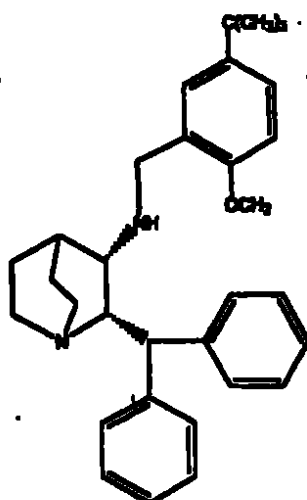
+4
5

In one embodiment, the NK-1 receptor antagonist is a compound of Formula I



- 5 wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a preferred embodiment, the compound of Formula I is a compound of Formula Ia,



Ia

- 10 (2*S*,3*S*)-2-benzhydryl-*N*-(5-*tert*-butyl-2-methoxybenzyl)quinucidin-3-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a more preferred embodiment, the compound is the citrate salt of the compound of Formula Ia, such as the citrate monohydrate salt.

In a preferred embodiment, the composition is parenterally, enterally or orally administered prior to, during or after an administration of a general anesthesia.

Preferentially, the composition is administered parenterally, with the pharmaceutical composition further comprising a pharmaceutically acceptable cyclodextrin. Preferentially, the cyclodextrin is β -cyclodextrin, hydroxypropyl β -cyclodextrin, sulfobutylether β -cyclodextrin or substituted cyclodextrins. In a preferred embodiment, the cyclodextrin is sulfobutylether β -cyclodextrin and the NK-1 receptor antagonist is (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine.

In a preferred embodiment, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable preservative, preferably, *meta*-cresol.

In a further embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for improving anesthesia recovery comprising a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

Definitions

The term(s) "compound(s) of Formula I" and "compound(s) of this invention" as used herein, means a compound or compounds of Formula I, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of the compounds or the prodrugs. The term "compound(s)," when referring to compounds of Formula I, also includes prodrugs of the compound(s) and pharmaceutically acceptable salts of the compound(s) or the prodrugs.

The term "neurokinin receptor antagonist" as used herein includes, but is not limited to, compound of Formula I or various ligands, compounds, and/or substances that can specifically bind to the NK-1 neurokinin receptor and includes, but are not limited to, piperazine compounds, spiro-substituted azacycles, dialkylpiperidine compounds, tryptophan urea, polycyclic amine compounds, substituted arylaliphatic compounds, aromatic amine compounds, quaternary ammonium salts or aromatic amine compounds, aryl substituted heterocycles, polycyclicamine compounds, substituted aryl piperazines, carboxamide derivatives, bis-piperidinyl non-peptidal compounds, salts thereof, and any other similar neurokinin receptor antagonist known to those of skill in the art.

46
17

"Improving anesthesia recovery" as used herein includes improving the quality of anesthetic recovery by reducing excessive vocalization and/or purposeless movement (including achieving sternal recumbency and attempts to stand and walk too soon).

The term "cyclodextrin" as used herein means a cyclic oligosaccharide.

5 Cyclodextrins typically vary in shape and size, but define a hydrophobic cavity and can form inclusion compounds with other organic molecules, with salts, and with halogens either in solid state or in aqueous solution. Methods for preparing cyclodextrins are well known to those of skill in the art and many cyclodextrins are commercially available. There are three main types of cyclodextrins: α -cyclodextrin, β -cyclodextrin and γ -cyclodextrin. The term "cyclodextrin" also includes various substituted cyclodextrins, including as side chains any organic moiety or a heteroorganic moiety. Substituted cyclodextrins also include cyclodextrins that have been alkylated, hydroxyalkylated, or reacted to form a sulfoalkyl ether.

15 As used herein, cyclodextrins and/or substituted cyclodextrins include, but are not limited to, sulfobutylether cyclodextrin, hydroxypropyl cyclodextrin, hydroxyethyl cyclodextrin, glucosyl cyclodextrin, maltosyl cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, sulfobutylether- β -cyclodextrin, hydroxyethyl- β -cyclodextrin, hydroxypropyl- γ -cyclodextrin, hydroxyethyl- β -cyclodextrin, dihydroxypropyl- β -cyclodextrin, glucosyl- β -cyclodextrin, diglycosyl- β -cyclodextrin, maltosyl- β -cyclodextrin, maltosyl- γ -cyclodextrin, maltotrialsyl- β -cyclodextrin, maltotrialsyl- γ -cyclodextrin, dimaltosyl- β -cyclodextrin, cyclodextrin derivatives, various mixtures of cyclodextrin derivatives thereof, mixtures such as maltosyl- β -cyclodextrin/dimaltosyl- β -cyclodextrin, and any other similar cyclodextrin known to those of skill in the art.

25 The term "mammals" or "animals," as used herein, refers to humans, companion animals (e.g., dogs, cats and horses, especially dogs), food-source animals (e.g., cows, pigs and sheep), zoo animals and other similar animal species.

The term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular condition or disorder, (ii) attenuates, ameliorates or eliminates one or more symptoms of the particular condition or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular condition or disorder described herein.

30

17
18

The term "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both palliative and
5 preventative, i.e., prophylactic, treatment.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

10 Other advantages of the present invention will be readily appreciated, as the same becomes better understood by reference to the following detailed description when considered in connection with the accompanied drawing, wherein:

Figure 1 is a chart illustrating the effect of the compound of Formula Ia on the quality of anesthetic recovery in dogs.

15

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides for a method of improving anesthesia recovery in patients by administering a NK-1 antagonist prior to, during or after the administration of general anesthesia. In particular, the invention is directed to administering a compound
20 of Formula I or Ia prior to, during or after the administration of general anesthesia to improve anesthesia recovery in patients. If administering the compound of Formula I or Ia after general anesthesia, it is preferentially administered within about thirty (30) minutes during the recovery stage.

The compound of Formula I and Ia can be prepared as described in U.S.
25 6,222,038 or U.S. 6,265,038. Salts of the compound of Formula I or Ia, in particular the citrate salt, can be prepared as described in the above patents. Alternatively, the compound of Formula I can also be prepared as described in co-pending U.S. provisional application, No. 60/541,323 assigned to and owned by Pfizer, Inc.

One possible preparation of the crystalline citrate monohydrate salt of the
30 compound of Formula Ia is by suspending 47 grams of the free base in 470 mL of isopropyl ether under ambient conditions. To the slurry was added 21.42 grams anhydrous citric acid at room temperature. The mixture was converted to the

18
19

monohydrate by suspending in 150 mL of water for eighteen hours and filtered, providing a white crystalline solid.

Injectable formulations may be prepared by dissolving a therapeutically effective amount of the compound of Formula I or Ia in an aqueous pharmaceutically acceptable diluent. A pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I or Ia may also be used, such as the citrate or malate salts. A cyclodextrin may be added to the solution in a concentration range of about 2% to about 40%. Preferably, the cyclodextrin comprises about 5% to about 20% of the pharmaceutical composition and more preferably about 5% to about 10%. Pharmaceutical compositions comprising the compound of I or Ia, cyclodextrin and a pharmaceutically acceptable preservative are described in co-pending U.S. provisional application No. 60/540,897 assigned to and owned by Pfizer, Inc. A method of improving injection site toleration of the compound of Formula I or Ia, as well as pharmaceutical compositions, is described in co-pending U.S. provisional application No. 60/540,644 assigned to and owned by Pfizer, Inc. The above applications are hereby incorporated in their entirety for all purposes.

As used herein, a "therapeutically effective amount" for a dosage unit, for the purposes of the present invention, may typically be about 0.5 mg to about 500 mg of active ingredient. The dose may vary, however, depending on the species, variety, etc. of animal to be treated, the disease severity, the body weight of the animal and the route of administration. Accordingly, based upon body weight, typical dose ranges of the active ingredient may be from about 0.01 to about 100 mg per kg of body weight of the animal. Preferably, the range is from about 0.10 mg to about 10 mg per kg of body weight.

The veterinary practitioner, or one skilled in the art, will be able to determine the dosage suitable for the particular individual patient, which may vary with the species, age, weight, response of the particular patient and route of administration. The above dosages are exemplary of the average case. Accordingly, higher or lower dosage ranges may be warranted, depending upon the above factors, and are within the scope of this invention.

According to the methods of the invention, when a combination of the compound of Formula I or Ia and at least one other pharmaceutical agent are administered together,

such administration can be sequential in time or simultaneous, with sequential being preferred. For sequential administration, the compound of Formula I or Ia and the additional pharmaceutical agent can be administered in any order. For example, the compound of Formula I or Ia may be administered prior to, during or after preanesthetic administration. When the compound of Formula I or Ia and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each can be by the same or different methods.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of Formula I or Ia and at least one additional pharmaceutical agent (referred to herein as a "combination") is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, a composition of the compound of Formula I or Ia can be administered to a patient by various means, including orally, buccally, nasally and parenterally (e.g. intravenous, intramuscular or subcutaneous).

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers or diluents (including solvents and vehicles) include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oils) and injectable organic esters, such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants. Prevention of microorganism contamination of the compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders and granules. In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one inert customary pharmaceutical excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders (e.g. starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid and the like); (b) binders (e.g. carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinyl pyrrolidone, sucrose, acacia and the

20
21

like); (c) humectants (e.g. glycerol and the like); (d) disintegrating agents (e.g. agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate and the like); (e) solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

10 Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

15 Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound of the present invention and/or the additional pharmaceutical agent in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The drug can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

20 Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, 25 dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, sesame seed oil and the like), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

30 Besides such inert diluents, the composition can also include excipients, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

21
22

Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the combination, may further comprise suspending agents, e.g., ethoxylated lauryl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

EXPERIMENTALS

The patients utilized in the study were maintained in standard facilities with appropriate heating and ventilation. All dogs were placed under general anesthesia. The duration of anesthesia, time to extubation and time to sternal recumbency were recorded. Also noted were behaviors indicative of dysphoria such as vocalization and purposeless movement. A visual analog scale ("VAS") was used to score the "quality" of the entire recovery period.

As used herein, the term "duration of anesthesia" is the time in minutes elapsed between intubation and cessation of anesthetic gases.

As used herein, the term "time to extubation" is the time in minutes elapsed between cessation of anesthetic gases and the need for removal of the endotracheal tube due to spontaneous swallowing.

As used herein, the term "time to Sternal Recumbency" is the time in minutes elapsed between cessation of anesthetic gases and the time the dog could physically place and maintain itself in sternal recumbency.

Evaluation of Recovery Period. A visual analog scale ("VAS") was used to score the "quality" of the recovery period (0 = smooth recovery, 10 = rough recovery). Factors considered included, but were not limited to, vocalization, purposeless movement as well as the subjective degree of dysphoria experienced by the dog. The study director, who was blinded to treatment assignments, assigned recovery scores.

Statistical Analysis. Data from two trials conducted according to the above procedure were combined for analysis purposes. The data in the following Tables and Figures are mean $\pm$ standard deviation. Duration of anesthesia, time to extubation and time to sternal recumbency data were analyzed using a paired t-test for means in Excel. Recovery VAS data were analyzed using SAS Statistical Software.

27
23**Experiment A: 1.0 mg/kg Dose of Compound of Formula Ia With Saline Control**

Experimental mature mongrel dogs, both male and female, weighing about 18-26 kilograms, were subcutaneously administered 1.0 mg/kg compound of Formula Ia one hour prior to preanesthetic administration. Control dogs were subcutaneously administered an equivalent volume of saline solution one hour prior to preanesthetic administration. The duration of anesthesia, time to extubation and time to sternal recumbency were recorded. The patients were monitored continuously during the anesthetic and recovery periods.

Preparation of 1.0 mg/kg compound of Formula Ia dose: Formulations were prepared by dissolving the compound of Formula Ia (10 mg/mL) and SBE-CD (10%) in distilled water to form a solution. The solution was sonicated to facilitate complete dissolution and filtered through a 0.22 μ m Millipore syringe top filter prior to injection.

Administration of Dose: Solutions of compound of Formula Ia (1.0 mg/kg) or saline placebo (0.1 mL/kg) were administered by subcutaneous injection ("SC").

Anesthetic Protocol: General anesthesia was induced using the following protocol: (1) One hour prior to preanesthetic administration, the patients were treated with subcutaneous administration of either a dose of compound of Formula Ia, as prepared above, or the saline control (0.1 mL/kg).

(2) Thirty (30) minutes prior to induction (preanesthetic), the patients were administered glycopyrrolate (0.01 mg/kg SC) and butorphanol (0.1 mg/kg SC).

(3) During the induction period, the patients were administered intravenous methohexital (8 mg/kg IV).

(4) The patients were then maintained with inhaled isoflurane at concentrations ranging from 0.5 to 3%.

Results and Discussion. Duration of anesthesia, time to extubation and time to sternal recumbency were similar for the compound Ia and saline groups (Table 1). Dogs that received the compound Ia dose received significantly lower recovery scores than those dogs administered the saline dose ($p=0.02$, Table 1, Figure 1). Recovery VAS scores for dogs administered the compound Ia dose were 43.9% lower than saline controls. The results of this study indicate that administration of compound Ia prior to anesthesia improved the quality of anesthetic recovery in dogs. Those dogs that were

24

W 2005/02356

13

PCT/IB2005/000010

Table I
Effect of Compound of Formula Ia on Various Parameters Related to Anesthetic Recovery

Dog ID	Saline (0.1 mL/kg SC)				Compound of Formula Ia (1 mg/kg SC)			
	Duration of Anesthesia (min)	Time to Extubation (min)	Time to Stereol Recumbency (min)	Recovery Quality (cm)	Duration of Anesthesia (min)	Time to Extubation (min)	Time to Stereol Recumbency (min)	Recovery Quality (cm)
30467	30	2	5	2.4	30	1	3	2.4
00345	28	1	3	8.7	30	2	4	7.1
00368	29	1	8	1.4	30	2	3	1.4
30390	30	4	6	2.2	30	2	8	2.1
227641	30	3	5	4.2	29	1	3	0.7
228998	30	1	2	5.3	30	3	3	0.9
60791	30	1	11	5.4	34	5	1	3.9
MEE	30	7	14	0.8	30	4	11	0.2
MJG	30	4	12	0.8	30	4	9	1.1
MES	30	3	5	3.3	30	5	7	1.8
MFU	28	1	5	7.8	30	2	9	1.9
MHI	30	1	3	7.2	30	5	6	4.7
Mean $\pm$ SD	30 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2	7 $\pm$ 4	4.1 $\pm$ 2.8	30 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2	5 $\pm$ 3	2.3 $\pm$ 2 *
p vs saline	N/A	N/A	N/A	N/A	0.1	0.4	0.3	0.02

*significantly different from saline control, $p < 0.05$

24

Experiment B: 0.5 mg/kg Dose of Compound of Formula Ia

Fifteen experimental geriatric beagles, weighing 9-16 kilograms and undergoing anesthesia for dental prophylaxis, were used in this study. All dogs were fasted overnight prior to anesthesia. Experimental dogs were subcutaneously administered 0.5 mg/kg compound of Formula Ia at the time of pre-anesthetic medication. Control dogs received no treatment in addition to routine pre-anesthesia medications. The duration of anesthesia, time to extubation and time to sternal recumbency were recorded.

Preparation of 0.5 mg/kg compound of Formula Ia dose: Formulations were prepared by dissolving the compound of Formula Ia (10 mg/mL) and SBE-CD (10%) in distilled water to form a solution. The solution was sonicated to facilitate complete dissolution and filtered through a 0.22µm Millipore syringe top filter prior to injection.

Administration of Dose: Solutions of compound of Formula Ia (0.5 mg/kg) were administered by subcutaneous injection.

Anesthetic Protocol: General anesthesia was induced and maintained using the following protocol:

(1) Preanesthetic administration: the Experimental patients were treated with subcutaneous administration of a dose of compound of Formula Ia, as prepared above. Both experimental and control patients were administered glycopyrrolate (0.01 mg/kg SC), butorphanol (0.1 mg/kg SC) and penicillin (30,000 units/kg SC)

(2) During the induction period, the patients were administered intravenous methohexital (8 mg/kg IV).

(3) The patients were then maintained with inhalant isoflurane at concentrations ranging from 0.5 to 3%.

The patients were monitored continuously during the anesthetic and recovery periods.

Results and Discussion. There was no statistical difference between the experimental and control groups in terms of duration of anesthesia, time to extubation, time to sternal recumbency, or visual analog score for "smoothness" of recovery period (Table 2). Subjectively, dogs treated with compound of Formula Ia (0.5 mg/kg SC), during the preoperative period tended to look less anxious during the recovery period than control dogs. Treated dogs tended to receive lower visual analog scores for the smoothness of the recovery period than control dogs. All treated dogs (7 out of 7)

received visual analog scores of less than 5 cm while only 50% of control dogs (4 out of 8) received a visual analog score of less than 5 cm.

27

Table 2
Effect of Preoperative Administration of
Compound of Formula Ia (0.5 mg/kg SC) on Recovery from General Anesthesia in Beagle Dogs

5

	Interval of Premedication to Induction Mean ± SD (min)	Duration of Anesthesia Mean ± SD (min)	Interval of Premedication to End Anesthesia Mean ± SD (min)	Time to Extubation Mean ± SD (min)	Time to Sternal Recumbency Mean ± SD (min)	Recovery Score Mean ± SD (cm)
Compound of Formula I 0.5 mg/kg SC	60.14 ± 39.63	73.43 ± 17.97	133.57 ± 35.48	5.00 ± 4.47	10.86 ± 10.87	3.48 ± 1.54
Control	84.25 ± 54.61	69.75 ± 12.19	154.00 ± 55.37	5.13 ± 3.27	11.13 ± 4.45	4.59 ± 2.24

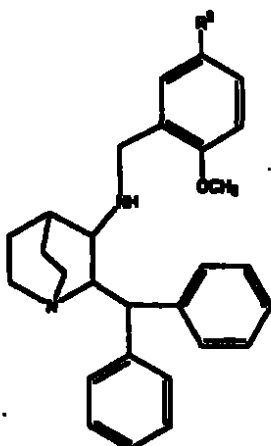
28

CLAIMS

1. A method of improving anesthesia recovery comprising the step of
5 administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount
of a pharmaceutical composition of a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically
acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate
of said compound, said salt or said prodrug.

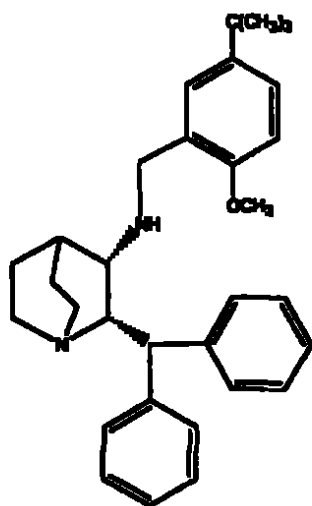
2. The use of a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt
10 thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said
compound, said salt or said prodrug, in the manufacture of a medicament for improving
anesthesia.

3. A method or use according to Claim 1 or Claim 2 wherein the NK-1 receptor
antagonist is a compound of Formula I



wherein R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl
and tert-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A method or use according to Claim 3 wherein the compound of Formula I is a compound of Formula Ia,



Ia

6 (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The method or use according to Claim 4 wherein the compound is the citrate salt of the compound of Formula Ia.

10 6. The method or use according to any previous claim wherein the composition is parenterally, enterally or orally administered prior, during or after an administration of a general anesthetic.

7. The method or use according to Claim 6 wherein the composition is administered parenterally.

15 8. The method or use according to Claim 7 wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable cyclodextrin.

9. The method or use according to Claim 7 or Claim 8 wherein the amount of the NK-1 antagonist is 0.01 mg/kg to 100 mg/kg of a patient's body weight.

20 10. A pharmaceutical composition for improving anesthesia recovery comprising a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000010A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/439 A61P39/00 A61P41/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/009848 A (PFIZER PRODUCTS INC; BRONK, BRIAN, SCOTT; HICKMAN, MARY, ANNE; KILROY,) 6 February 2003 (2003-02-06) page 11, line 1 - line 5 page 16, line 5 - line 15	10
X	WO 00/73304 A (PFIZER PRODUCTS INC; CASTALDI, MICHAEL, JAMES; QUALLICH, GEORGE, JOSEP) 7 December 2000 (2000-12-07) claims 6,7	10
Y	----- -/-	1-9

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2005

Date of mailing of the international search report

19/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2005/000010

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GARDNER C ET AL: "Inhibition of anaesthetic-induced emesis by a NK1 or 5-HT3 receptor antagonist in the house musk shrew, Suncus murinus" NEUROPHARMACOLOGY 1998 UNITED KINGDOM, vol. 37, no. 12, 1998, pages 1643-1644, XP002321891 ISSN: 0028-3908 page 1643, column 1, line 1 - line 2 page 1643, column 2, line 22; figure 1	1,2,6,7, 9,10
Y		1-9
X	DIEMUNSCH P ET AL: "Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery" BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 1999 UNITED KINGDOM, vol. 82, no. 2, 1999, pages 274-276, XP002321892 ISSN: 0007-0912 page 274, column 1, line 1 - line 3 page 275, column 1, paragraphs 2,3	1,2,6,7, 9,10
Y		1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000010

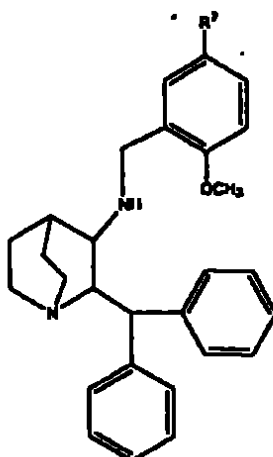
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03009848	A	06-02-2003	CA 2448722 A1 06-02-2003
			CZ 20040034 A3 16-02-2005
			EP 1411946 A1 28-04-2004
			HU 0401154 A2 28-10-2004
			WO 03009848 A1 06-02-2003
			JP 2005504029 T 10-02-2005
			NZ 529606 A 19-12-2003
			SK 252004 A3 04-03-2005
			US 2003139443 A1 24-07-2003
WO 0073304	A	07-12-2000	AT 244239 T 15-07-2003
			AU 767334 B2 06-11-2003
			AU 4424800 A 18-12-2000
			BG 106204 A 31-07-2002
			BR 0011094 A 19-03-2002
			CA 2372238 A1 07-12-2000
			CN 1353711 A ,C 12-06-2002
			CZ 20014269 A3 17-04-2002
			DE 60003679 D1 07-08-2003
			DE 60003679 T2 27-05-2004
			DK 1181290 T3 29-09-2003
			EA 3731 B1 28-08-2003
			EE 200100656 A 17-02-2003
			EP 1181290 A1 27-02-2002
			ES 2199825 T3 01-03-2004
			HR 20010904 A1 28-02-2003
			HU 0201301 A2 28-08-2002
			WO 0073304 A1 07-12-2000
			JP 2003501354 T 14-01-2003
			MX PA01012325 A 22-07-2002
			NO 20015848 A 18-12-2001
			NZ 515349 A 26-03-2004
			PL 352716 A1 08-09-2003
			PT 1181290 T 30-09-2003
			SI 1181290 T1 31-12-2003
			SK 17332001 A3 02-07-2002
			TR 200103473 T2 22-04-2002
			US 6255320 B1 03-07-2001
			ZA 200109775 A 28-11-2002

**ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA MEJORAR LA
RECUPERACIÓN DE ANESTESIA**

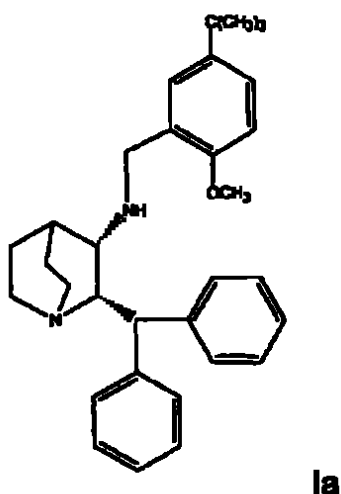
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de mejora de la
5 recuperación de anestesia que comprende la etapa de administrar a un animal
una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un
antagonista del receptor NK-1.

En particular, la presente invención está dirigida a la administración de
un compuesto de fórmula I, en la que R^2 se selecciona del grupo constituido
10 por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, a un animal para mejorar la
recuperación de anestesia.



La invención está particularmente dirigida a la administración de un
compuesto de fórmula I a un animal para mejorar la recuperación de
15 anestesia.



ANTECEDENTES

Los compuestos de fórmula I y Ia, antagonistas del receptor NK-1, son eficaces como agentes antieméticos para mamíferos. Los compuestos de
5 fórmula I y Ia son el objeto de los documentos US 6.222.038 y U.S. 6.255.320. La preparación de los compuestos se describe en los mismos. El documento US 5.393.762 describe también composiciones farmacéuticas y tratamiento de emesis utilizando antagonistas del receptor NK-1. El documento WO 03/009848 describe el uso de antagonistas del receptor NK-1 para tratar comportamiento
10 de ansiedad anormal en animales de compañía. El texto de las patentes anteriormente citadas y cualquier otra referencia citada en esta memoria descriptiva se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

Los animales que se recuperan después de anestesia general a menudo parecen disfóricos y presentan comportamientos tales como vocalización
15 excesiva y movimiento sin sentido. Durante el periodo de recuperación, los animales pueden experimentar lesiones traumáticas, especialmente en la cabeza, en los intentos tempranos de conseguir un decúbito esternal y después mientras intentan ponerse en pie o caminar demasiado pronto. Este riesgo de

lesión es extremadamente alto entre caballos, que a pesar de establos especializados en recuperación, frecuentemente se lesionan a sí mismos y al personal médico a medida que se recuperan de anestesia. La administración de un agente a un animal antes de la inducción de la anestesia, durante un episodio anestésico o después de anestesia, que pueda mejorar la calidad de la recuperación de anestesia reduciendo este movimiento sin sentido potencialmente traumático, sería valiosa.

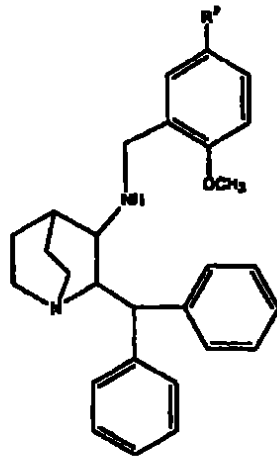
SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención está dirigida a un procedimiento de mejora de la recuperación de anestesia que comprende la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un antagonista del receptor NK-1; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.

En un aspecto adicional, la invención está dirigida al uso de un antagonista del receptor NK-1; a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o a un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco, en la fabricación de un medicamento para mejorar la recuperación de anestesia.

En una realización, el antagonista de receptor NK-1 es un compuesto de fórmula I

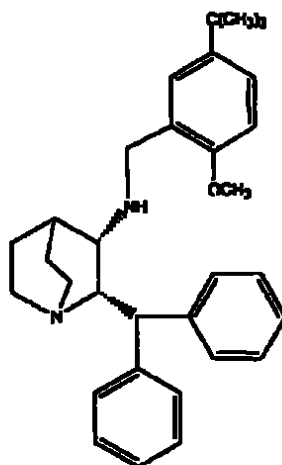
4



I

en la que R^2 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia,



Ia

- (2*S*,3*S*)-2-benzhidril-*N*-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más preferida, el compuesto es la sal citrato del compuesto de fórmula Ia, tal como la sal citrato monohidratado.
- 10

En una realización preferida, la composición se administra por vía parenteral, entérica u oral antes, durante o después de una administración de anestesia general.

Preferiblemente, la composición se administra por vía parenteral, comprendiendo adicionalmente la composición farmacéutica una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la ciclodextrina es β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina o ciclodextrinas sustituidas. En una realización preferida, la ciclodextrina es sulfobutileter- β -ciclodextrina y el antagonista del receptor NK-1 es (2S,3S)-2-benzhidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina.

En una realización preferida, la composición comprende además un conservante farmacéuticamente aceptable, preferiblemente, meta-cresol.

En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica para mejorar la recuperación de anestesia que comprende un antagonista del receptor NK-1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.

Definiciones

El (los) término(s) "compuesto(s) de fórmula I" y "compuesto(s) de esta invención", como se utilizan en la presente memoria, significa(n) un compuesto o compuestos de fórmula I, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los profármacos. El término "compuesto(s)", cuando se refiere a compuestos de fórmula I, incluye también profármacos del (de los) compuesto(s) y sales farmacéuticamente aceptables del (de los) compuesto(s) o los profármacos.

El término "antagonista de receptor de neuroquinina", como se utiliza en la presente memoria, incluye, pero sin limitación, un compuesto de fórmula I o diversos ligandos, compuestos y/o sustancias que pueden unirse específicamente al receptor de neuroquinina NK-1 e incluye, pero sin limitación, compuestos de piperazina, azaciclos sustituidos con espiro, compuestos de dialquilinipiperadino, triptófano urea, compuestos amina policíclicos, compuestos arilalifáticos sustituidos, compuestos amina aromáticos, sales de amonio cuaternario o compuestos amina aromáticos, heterociclos sustituidos con arilo, compuestos amina policíclicos, arilpiperazinas sustituidas, derivados de carboxamida, compuestos no peptídicos de bispiperadinilo, sales de los mismos y cualquier otro antagonista de receptor de neuroquinina similar conocido por los expertos en la técnica.

"Mejorar la recuperación de anestesia", como se utiliza en la presente memoria, incluye mejorar la calidad de la recuperación de anestesia al reducir la vocalización excesiva y/o movimiento sin sentido (incluyendo conseguir un decúbito esternal e intentos de ponerse en pie y caminar demasiado pronto).

El término "ciclodextrina", como se utiliza en la presente memoria, significa un oligosacárido cíclico. Las ciclodextrinas varían típicamente en forma y tamaño, pero definen una cavidad hidrófoba y pueden formar compuestos de inclusión con otras moléculas orgánicas, con sales y con halógenos, en estado sólido o en solución acuosa. Los procedimientos para preparar ciclodextrinas son bien conocidos por los expertos en la técnica, y están comercialmente disponibles muchas ciclodextrinas. Hay tres tipos principales de ciclodextrinas: α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. El término "ciclodextrina" incluye también diversas ciclodextrinas sustituidas

que incluyen como cadenas laterales cualquier resto orgánico o resto heteroorgánico. Las ciclodextrinas sustituidas incluyen también ciclodextrinas que se han alquilado, hidroxialquilado o hecho reaccionar para formar un sulfoalquiléter.

- 5 Como se utiliza en la presente memoria, las ciclodextrinas y/o ciclodextrinas sustituidas incluyen, pero sin limitación, sulfobutileterciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, hidroxietilciclodextrina, glucosilciclodextrina, maltosilciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -
10 ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, dihidroxipropil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, diglicosil- β -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, maltosil- γ -ciclodextrina, maltotrialsil- β -ciclodextrina, maltotrialsil- γ -ciclodextrina, dimaltosil- β -ciclodextrina, derivados de ciclodextrina, diversas mezclas de derivados de ciclodextrina de los mismos, mezclas tales como maltosil- β -
15 ciclodextrina/dimaltosil- β -ciclodextrina y cualquier otra ciclodextrina similar conocida por los expertos en la técnica.

- El término "mamíferos" o "animales", como se utiliza en la presente memoria, designa seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos, especialmente perros), animales fuente de alimento (por
20 ejemplo, vacas, cerdos y ovejas), animales de zoológico y otras especies animales similares.

- El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la
25 afección o trastorno particular, o (iii) previene o retarda el inicio de uno o más

síntomas de la afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se está
5 tratando con la misma.

Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" abarcan tanto tratamiento paliativo como preventivo, es decir, profiláctico.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

Se apreciarán fácilmente otras ventajas de la presente invención a
10 medida que la misma resulte mejor comprendida por referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se considera en relación con el dibujo adjunto;
en el que:

la Figura 1 es una gráfica que ilustra el efecto del compuesto de fórmula I sobre la calidad de la recuperación de anestesia en perros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona un procedimiento de mejora de recuperación de anestesia en pacientes mediante la administración de un antagonista de NK-1 antes, durante o después de la administración de anestesia general. En particular, la invención está dirigida a la administración
20 de un compuesto de fórmula I o la antes, durante o después de la administración de anestesia general para mejorar la recuperación de anestesia en pacientes. Si se administra el compuesto de fórmula I o la después de anestesia general, se administra preferiblemente en aproximadamente treinta (30) minutos durante la etapa de recuperación.

25 El compuesto de fórmula I y la puede prepararse como se describe en

los documentos US 6.222.038 o US 6.255.038. Las sales del compuesto de fórmula I o la, en particular la sal citrato, pueden prepararse como se describe en las patentes anteriores. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede prepararse también como se describe en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 60/541.323, cedida a y poseída por Pfizer, Inc.

Una posible preparación de la sal citrato monohidratado cristalina del compuesto de fórmula la es suspendiendo 47 g de la base libre en 470 ml de isopropiléter en condiciones ambientales. Se añadieron a la suspensión 21,42 g de ácido cítrico anhidro a temperatura ambiente. Se convirtió la mezcla en monohidratada suspendiéndola en 150 ml de agua durante 18 horas y filtrando, proporcionando un sólido cristalino blanco.

Pueden prepararse formulaciones inyectables disolviendo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o la en un diluyente acuoso farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse también una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o la, tal como las sales citrato o malato. Puede añadirse una ciclodextrina a la solución en un intervalo de concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 40%. Preferiblemente, la ciclodextrina comprende aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica, y más preferiblemente aproximadamente 5% a aproximadamente 10%. Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I o la, ciclodextrina y un conservante farmacéuticamente aceptable en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 60/540.897, cedida a y poseída por Pfizer, Inc. Se describe un procedimiento para mejorar la tolerancia en el

síto de inyección al compuesto de fórmula I o la, así como composiciones farmacéuticas, en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº 60/540.644, asignada a y poseída por Pfizer, Inc. Las solicitudes anteriores se incorporan a la presente memoria en su totalidad con cualquier
5 fin.

Como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz", para una unidad de dosificación con los fines de la presente invención, puede ser típicamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Sin embargo, la dosis puede variar dependiendo de la
10 especie, variedad, etc. del animal que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del animal y la vía de administración. En consecuencia, basándose en el peso corporal, los intervalos típicos de dosis del ingrediente activo pueden ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente,
15 el intervalo es de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal.

El practicante veterinario, o un experto en la técnica, podrá determinar la dosificación adecuada para el paciente individual particular, que puede variar con la especie, edad, peso, respuesta del paciente particular y vía de
20 administración. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso promedio. En consecuencia, pueden autorizarse intervalos de dosificación mayores o menores, dependiendo de los factores anteriores, y están dentro del alcance de esta invención.

Según los procedimientos de la invención, cuando se administra
25 conjuntamente una combinación del compuesto de fórmula I o la y al menos

otro agente farmacéutico, dicha administración puede ser secuencial o simultánea en el tiempo, prefiriéndose secuencial. Para administración secuencial, el compuesto de fórmula I o la y el agente farmacéutico adicional pueden administrarse en cualquier orden. Por ejemplo, el compuesto de
5 fórmula I o la puede administrarse antes, durante o después de la administración preanestésica. Cuando el compuesto de fórmula I o la y el agente farmacéutico adicional se administran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser por el mismo o diferentes procedimientos.

10 Según los procedimientos de la invención, se administra preferiblemente un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de fórmula I o la y al menos un agente farmacéutico adicional (designado en la presente memoria como una "combinación") en forma de una composición farmacéutica. En consecuencia, puede administrarse una composición del
15 compuesto de fórmula I o la a un paciente mediante diversos medios, incluyendo oral, bucal, nasal y parenteral (por ejemplo, intravenoso, intramuscular o subcutáneo).

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen generalmente soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o
20 no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos o diluyentes acuosos y no acuosos adecuados (incluyendo disolventes y vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites
25 vegetales (tales como aceites de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales

como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la contaminación de las composiciones por microorganismos puede conseguirse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, se mezcla un compuesto de la presente invención o una combinación con al menos un excipiente farmacéutico habitual inerte (o vehículo) tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o diluyentes (por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico y similares); (b) aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábiga y similares); (c) humectantes (por ejemplo, glicerol y similares); (d) agentes disgregantes (por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio y similares); (e) retardantes de la disolución (por ejemplo, parafina y similares); (f) aceleradores de la absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o (i) lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponación.

Pueden utilizarse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellena blandas o duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

5 Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes opacificantes y pueden ser también de una composición tal que liberen el compuesto de la presente invención y/o el
10 agente farmacéutico adicional de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden utilizarse son sustancias poliméricas y ceras. El fármaco puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente citados.

15 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente invención o la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes
20 solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares),
25 glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos

grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición puede incluir también excipientes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

5 Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, pueden comprender adicionalmente agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

10

PARTE EXPERIMENTAL

Los pacientes utilizados en el estudio se mantuvieron en instalaciones estándar con calefacción y ventilación apropiadas. Todos los perros se dispusieron con anestesia general. Se registraron duración de la anestesia, tiempo hasta extubación y tiempo hasta decúbito esternal. Se observaron
15 también los comportamientos indicativos de disforia tales como vocalización y movimiento sin sentido. Se utilizó una escala analógica visual ("EAV") para puntuar la "calidad" del periodo de recuperación completo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "duración de la anestesia" es el tiempo en minutos transcurrido entre la intubación y la
20 terminación de los gases anestésicos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "tiempo hasta extubación" es el tiempo en minutos transcurrido entre la terminación de los gases anestésicos y la necesidad de extracción del tubo endotraqueal debido a deglución espontánea.

25 Como se utiliza en la presente memoria, el término "tiempo hasta

decúbito esternal" es el tiempo en minutos transcurrido entre la terminación de los gases anestésicos y el tiempo en que el perro podría disponerse físicamente y mantenerse por sí mismo en decúbito esternal.

Evaluación del periodo de recuperación. Se utilizó una escala analógica visual ("EAV") para puntuar la "calidad" del periodo de recuperación (0= recuperación suave, 10= recuperación dura). Los factores considerados incluían, pero sin limitación, vocalización, movimiento sin sentido, así como el grado subjetivo de disforia experimentado por el perro. El director del estudio, que desconocía las asignaciones de tratamiento, asignó las puntuaciones de recuperación.

Análisis estadístico. Se combinaron los datos de dos ensayos realizados según el procedimiento anterior con fines de análisis. Los datos en las siguientes Tablas y Figuras son medias $\pm$ desviación típica. Los datos de duración de la anestesia, tiempo hasta extubación y tiempo hasta decúbito esternal se analizaron utilizando un test t apareado mediante Excel. Los datos de EAV de recuperación se analizaron utilizando el programa SAS Statistical Software.

Experimento A: Dosis de 1,0 mg/kg de compuesto de fórmula la con control salino

Se administró por vía subcutánea a perros mestizos maduros experimentales, tanto machos como hembras, de aproximadamente 16-26 kg de peso, 1,0 mg/kg del compuesto de fórmula la una hora antes de la administración preanestésica. Se administró por vía subcutánea a los perros de control un volumen equivalente de solución salina una hora antes de la administración preanestésica. Se registraron la duración de la anestesia, el

tiempo hasta extubación y el tiempo hasta decúbito esternal. Se controlaron continuamente los pacientes durante los periodos anestésico y de recuperación.

Preparación de una dosis de 1.0 mg/kg de compuesto de fórmula Ia: Se prepararon formulaciones disolviendo el compuesto de fórmula Ia (10 mg/ml) y SBE-CD (al 10%) en agua destilada, formando una solución. Se sometió a sonicación la solución para facilitar una disolución completa y se filtró a través de un filtro de punta de jeringuilla Millipore de 0,22 µm antes de la inyección.

Administración de dosis: Se administraron soluciones del compuesto de fórmula Ia (1,0 mg/kg) o placebo salino (0,1 ml/kg) mediante inyección subcutánea ("SC").

Protocolo anestésico: Se indujo anestesia general utilizando el siguiente protocolo:

(1) Una hora antes de la administración preanestésica, se trataron los pacientes con administración subcutánea de una dosis de compuesto de fórmula Ia, como se prepara anteriormente, o control salino (0,1 ml/kg).

(2) Treinta (30) minutos antes de la inducción (preanestésica), se administraron a los paciente glicopirrolato (0,01 mg/kg SC) y butorfanol (0,1 mg/kg SC).

(3) Durante el periodo de inducción, se administró a los pacientes metohexital intravenoso (8 mg/kg IV).

(4) Se mantuvieron después los pacientes con isoflurano inhalado a concentraciones en el intervalo de 0,5 a 3%.

Resultados y discusión. La duración de la anestesia, tiempo hasta extubación y tiempo hasta decúbito esternal fueron similares para el compuesto

la y los grupos salinos (Tabla 1). Los perros que recibieron la dosis de compuesto la recibieron puntuaciones de recuperación significativamente menores que aquellos perros administrados con dosis salina ($p= 0,02$, Tabla 1, Figura 1). Las puntuaciones de EAV de recuperación para perros a los que se administró la dosis del compuesto la fueron un 43,9% menores que los controles salinos. Los resultados de este estudio indican que la administración de compuesto la antes de la anestesia mejoraba la calidad de la recuperación anestésica en perros. Aquellos perros a los que se administró la dosis del compuesto de fórmula la exhibieron menos vocalización, menos movimiento sin sentido y menos ataxia tras reposo que los controles salinos.

Tabla I

Efecto del compuesto de fórmula la sobre diversos parámetros relacionados con la recuperación de la anestesia

ID del perro	Solución salina (0,1 ml/kg SC)				Compuesto de fórmula la (1 mg/kg SC)			
	Duración de la anestesia (min)	Tiempo hasta extubación (min)	Tiempo hasta decúbito esternal (min)	Calidad de la recuperación (cm)	Duración de la anestesia (min)	Tiempo hasta extubación (min)	Tiempo hasta decúbito esternal (min)	Calidad de la recuperación (cm)
30467	30	2	5	2,4	30	1	3	2,4
00345	28	1	3	8,7	30	2	4	7,1
00368	29	1	8	1,4	30	2	3	1,4
30390	30	4	6	2,2	30	2	6	2,1
227641	30	3	5	4,2	29	1	3	0,7
226998	30	1	2	5,3	30	3	3	0,9
60791	30	1	11	5,4	34	5	1	3,9
MEE	30	7	14	0,6	30	4	11	0,2
MJG	30	4	12	0,8	30	4	9	1,1
MES	30	3	5	3,3	30	5	7	1,8
MFU	28	1	5	7,8	30	2	9	1,9

88

MHI	30	1	3	7,2	30	5	6	4,7
Media ± DT	30 ± 1	2 ± 2	7 ± 4	4,1 ± 2,8	30 ± 1	3 ± 2	5 ± 3	2,3 ± 2*
P frente a solución salina	N/A	N/A	N/A	N/A	0,1	0,4	0,3	0,02

* significativamente diferente del control salino, p<0,05.

SI

Experimento B: Dosis de 0,5 mg/kg del compuesto de fórmula Ia

Se utilizaron en este estudio 15 perros Beagle geriátricos experimentales de 9-16 kg de peso que experimentaron anestesia para profilaxis dental. Se hizo ayunar a todos los perros durante una noche antes de la anestesia. Se administró por vía subcutánea a los perros experimentales 0,5 mg/kg de compuesto de fórmula Ia en el momento de la medicación preanestésica. Los perros de control no recibieron tratamiento además de las medicaciones preanestésicas rutinarias. Se registraron la duración de la anestesia, el tiempo hasta extubación y el tiempo hasta decúbito esternal.

10 **Preparación de dosis de 0,5 mg/kg de compuesto de fórmula Ia:** Se prepararon formulaciones disolviendo el compuesto de fórmula Ia (10 mg/ml) y SBE-CD (al 10%) en agua destilada, formando una solución. Se sometió a sonicación la solución para facilitar una disolución completa y se filtró a través de un filtro de punta de jeringuilla Millipore de 0,22 µm antes de la inyección.

15 **Administración de dosis:** Se administraron las soluciones de compuesto de fórmula Ia (0,5 mg/kg) mediante inyección subcutánea.

Protocolo anestésico: Se indujo anestesia general y se mantuvo utilizando el siguiente protocolo:

(1) Administración preanestésica: se trataron los pacientes experimentales con administración subcutánea de una dosis de compuesto de fórmula Ia como se prepara anteriormente. Se administraron tanto a pacientes experimentales como de control glicopirrolato (0,01 mg/kg SC), butorfanol (0,1 mg/kg SC) y penicilina (30.000 unidades/kg SC).

20 (2) Durante el periodo de inducción, se administró a los pacientes metohexital intravenoso (8 mg/kg IV).

(3) Se mantuvieron después los pacientes con isoflurano inhalado a concentraciones en el intervalo de 0,5 a 3%.

Se controlaron continuamente los pacientes durante los periodos anestésico y de recuperación.

- 5 Resultados y discusión. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos experimental y de control en términos de duración de la anestesia, tiempo hasta extubación, tiempo hasta decúbito esternal o puntuación analógica visual para la "suavidad" del periodo de recuperación (Tabla 2). Subjetivamente, los perros tratados con compuesto de fórmula la (0,5 mg/kg
- 10 SC) durante el periodo preoperatorio tendían a parecer menos ansiosos durante el periodo de recuperación que los perros de control. Los perros tratados tendían a recibir menores puntuaciones visuales analógicas para la suavidad del periodo de recuperación que los perros de control. Todos los
- 15 perros tratados (7 de 7) recibieron puntuaciones analógicas visuales menores de 5 cm, mientras que sólo un 50% de los perros de control (4 de 8) recibieron una puntuación analógica visual menor de 5 cm.

Tabla 2

Efecto de la administración preoperatoria del compuesto de fórmula Ia (0,5 mg/kg SC sobre la recuperación de anestesia general en perros Beagle

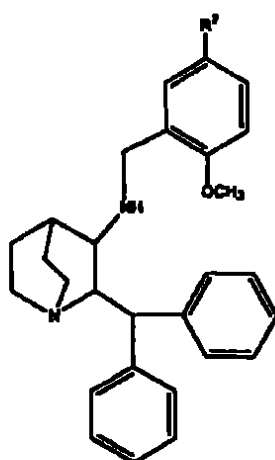
	Intervalo de premedicación hasta la inducción Media ± DT (min)	Duración de anestesia Media ± DT (min)	Intervalo de premedicación hasta el final de la anestesia Media ± DT (min)	Tiempo hasta extubación Media ± DT (min)	Tiempo hasta decúbito esternal Media ± DT (min)	Puntuación de recuperación Media ± DT (m)
Compuesto de fórmula I 0,5 mg/kg SC	60,14 ± 39,63	73,43 ± 17,97	133,57 ± 35,48	5,00 ± 4,47	10,86 ± 10,67	3,46 ± 1,54
Control	84,25 ± 54,61	69,75 ± 12,19	154,00 ± 55,37	5,13 ± 3,27	11,13 ± 4,45	4,59 ± 2,24

S4

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de mejora de la recuperación de anestesia que
comprende la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento
una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un
antagonista del receptor NK-1, una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato
10 de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.
2. El uso de un antagonista del receptor NK-1, una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o
dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho
15 profármaco, en la fabricación de un medicamento para mejorar la anestesia.
3. Un procedimiento o uso según la reivindicación 1 o la
reivindicación 2, en el que el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto
de fórmula I

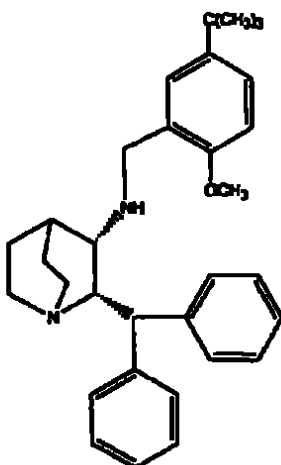


I

en la que R^2 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

4. Un procedimiento o uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia,



Ia

(2*S*,3*S*)-2-benzhidril-*N*-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El procedimiento o uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto es la sal citrato del compuesto de fórmula Ia.

6. El procedimiento o uso según cualquier reivindicación previa, en el que la composición se administra por vía parenteral, entérica u oral antes, durante o después de la administración de una anestesia general.

7. El procedimiento o uso según la reivindicación 6, en el que la composición se administra por vía parenteral.

10

8. El procedimiento o uso según la reivindicación 7, en el que la composición comprende adicionalmente una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.

15

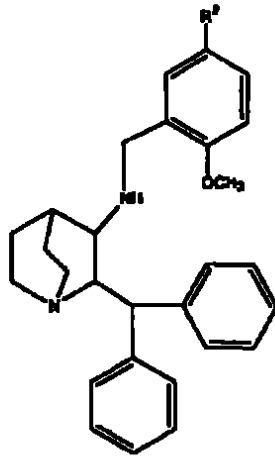
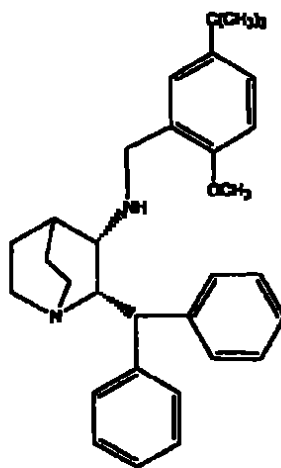
9. El procedimiento o uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la cantidad del antagonista de NK-1 es 0,01 mg/kg a 100 mg/kg del peso corporal de un paciente.

10. Una composición farmacéutica para mejorar la recuperación de anestesia, que comprende un antagonista del receptor NK-1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.

20

RESUMEN

La presente invención está dirigida a la administración de un compuesto de fórmulas I y Ia, en las que R² se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, a un animal para mejorar la
5 recuperación de anestesia.

**I****Ia**

PATENT COOPERATION TREATY

59

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To: WOOD, David, J. Pfizer Research and Development Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ GRANDE BRETAGNE		EUROPEAN PHARMA PATENT DEPARTMENT 02 MAY 2006	Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 28.04.2006
Applicant's or agent's file reference PC11728A		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB2005/000010	International filing date <i>(day/month/year)</i> 08.01.2005	Priority date <i>(day/month/year)</i> 30.01.2004	
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			

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

4. REMINDER

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

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

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

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

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523858 epmu d
 Fax +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Senkel, H

Tel. +49 89 2369-8071



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC11728A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/IB2005/000010	International filing date (day/month/year) 06.01.2005	Priority date (day/month/year) 30.01.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/439 A61P39/00 A61P41/00		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.02.2005	Date of completion of this report 28.04.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Loher, F Telephone No. +49 89 2399-7839 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000010

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-16 as originally filed

Claims, Numbers

11-20 as originally filed

1-10 received on 30.11.2005 with letter of 28.11.2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000010

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1 and 3-9 (IA)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1 and 3-9 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000010

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	3, 4, 5, 8
	No: Claims	1, 2, 6, 7, 9, 10
Inventive step (IS)	Yes: ~~Claims~~	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	2, 10
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000010

Re Item III

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

Claims 1 and 3-9 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO03/009848

D2: WO03/0073304

D3: GARDNER C ET AL: Inhibition of anaesthetic-induced emesis by a NK1 or 5-HT3 receptor antagonist in the house musk shrew, *Suncus murinus*.
NEUROPHARMACOLOGY 1998 UNITED KINGDOM (37):1643-1644.

D4: DIEMUNSCH P ET AL: Antiemetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 1999 UNITED KINGDOM (82):274-276.

If not mentioned otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International Search Report.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000010

Art 33(2) The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, since the subject-matter of claims 1, 2, 6, 7, 9 and 10 is not new.

In interpreting claims 1-9 for determining novelty, the diseases to be treated are decisive. The discovery of a new mechanism of action even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition in order to make a technical contribution to the art and be considered as an invention eligible for patent protection. A new mechanism of action is only relevant with respect to novelty of a claim directed to a second medical use of a known compound or composition, in so far as this mode of action results in a new use of the known product. This new use is the technical feature which must be included in the wording of the respective claims.

In interpreting claim 10 for determining novelty, non distinctive characteristics of a particular intended use should be disregarded. Hence, the subject matter of claim 10 discloses nothing more than the composition *per se*.

D1 discloses a pharmaceutical composition for parenteral administration comprising maropitant citrate (present compound 1a) for the treatment of anxiety. Therefore, the subject-matter of claim 10 is not new in the light of D1.

D2 discloses a pharmaceutical composition for parenteral administration comprising maropitant citrate (present compound 1a) for the treatment of emesis. Therefore, the subject-matter of claim 10 is not new in the light of D2.

Both D3 and present claim 1 disclose the administration of a NK-1 receptor antagonist to improve anaesthesia recovery. So the patient groups to be treated at least do overlap or even are in no way different. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 6, 7, 9 and 10 is not new in the light of D3.

Both D4 and present claim 1 disclose the administration of a NK-1 receptor antagonist to improve anaesthesia recovery. So the patient groups to be treated at least do overlap or even are in no way different. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 6, 7, 9 and 10 is not new in the light of D4.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000010

Art 33(3) The present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, since the subject-matter of claims 1-10 does not seem to involve an inventive step.

D3 and D4 disclose that NK-1 receptor antagonists are useful agents for improving anaesthesia recovery.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide another medicament for improving anaesthesia recovery.

The present application suggests to solve the problem posed by providing a NK-1 receptor antagonist (maropitant citrate).

D1 and D2 teaches that maropitant is a NK-1 receptor antagonist and that NK-1 receptor antagonists are useful antiemetic agents, emesis being one symptom which occurs during anaesthesia recovery.

Taking into account the teaching of the cited prior art the following reasoning applies:

With respect to the subject-matter of claims 1, 2, 6, 7, 9 and 10 the applicant's attention is drawn to the fact that even if novelty could be established over the above-cited prior art it is at present not clear wherein an inventive step may reside.

With respect to the subject-matter of claims 3, 4, 5 and 8 the applicant's attention is drawn to the fact that there seems to be no basis for inventive step within the present application as filed since no evidence can be found that the features which are novel result in a solution of the posed problem which could not have been foreseen by the skilled person.

Being aware of the teaching of D3 and D4 the skilled person performed an arbitrary choice out of one list containing all NK-1 receptor antagonists to select those of the present application in order to use them to improve anaesthetic recovery. The finding that those compounds do also reduce purposeless movements and excessive vocalisation is considered to be a bonus effect which would have been inevitably discovered by everybody who followed the teaching of D1-D4 and administered NK-1 receptor antagonists in order to improve anaesthetic recovery.

It is therefore noted, that the solution proposed in claims 1-10 of the present application is not considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

67

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000010

Art 33(4) For the assessment of the present claims 1 and 3-9 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

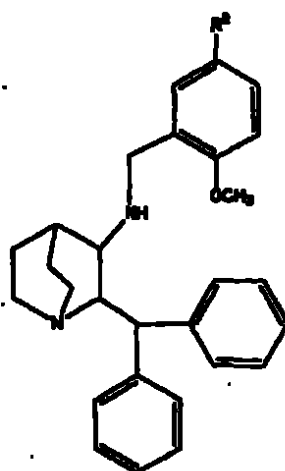
The subject-matter of claims 2 and 10 is considered to be industrially applicable in the sense of Art 33(4) PCT.

CLAIMS

1. A method of improving the quality of anesthetic recovery by reducing excessive vocalization and/or purposeless movement comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

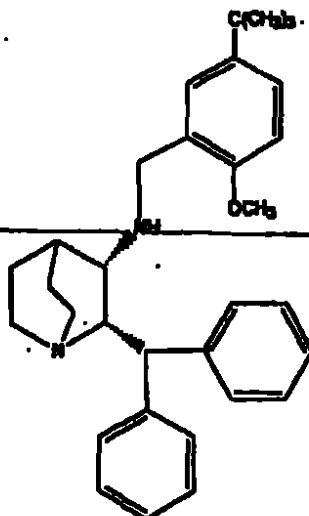
2. The use of a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug, in the manufacture of a medicament for improving the quality of anesthetic recovery by reducing excessive vocalization and/or purposeless movement.

3. A method or use according to Claim 1 or Claim 2 wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of Formula 1



wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A method or use according to Claim 3 wherein the compound of Formula I is a compound of Formula Ia,



(2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The method or use according to Claim 4 wherein the compound is the citrate salt of the compound of Formula Ia.

6. The method or use according to any previous claim wherein the composition is parenterally, enterally or orally administered prior, during or after an administration of a general anesthesia.

7. The method or use according to Claim 6 wherein the composition is administered parenterally.

8. The method or use according to Claim 7 wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable cyclodextrin.

9. The method or use according to Claim 7 or Claim 8 wherein the amount of the NK-1 antagonist is 0.01 mg/kg to 100 mg/kg of a patient's body weight.

10. A pharmaceutical composition for improving the quality of anesthetic recovery by reducing excessive vocalization and/or purposeless movement comprising a NK-1 receptor antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PETITORIO - F R MULARI ÚNICO DE S LICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
S LICITUD DE:

71
30-08-06.

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)** Nombre: PFIZER PRODUCTS INC IDENTIFICACIÓN
Dirección: Eastern Point Road, Groton, C.C. ☐ NIT ☐
Connecticut 06340 E.U.A. C.E. ☐ Otro ☐
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE Cual _____
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América. Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____ Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: CARLOS R. OLARTE IDENTIFICACIÓN
Dirección: World Trade Center Torre A, C.C. ☒ NIT ☐
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 C.E. ☐ Otro ☐
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799 Cual _____
E-mail: office@olarteralsbeck.com Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72) Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA Mary Anne Hickman
Christine Edna Miskell
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000010 Fecha Enero 6, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/082366 Fecha Septiembre 9, 2005

6 **Título (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1 PARA MEJORAR LA RECUPERACION DE ANESTESIA**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/439, A61P 39/00, 41/00

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Enero 30, 2004</u>	<u>60/540.697</u>

7 **Comprobante de pago No. 06 - 54.709 Fecha Julio 18, 2006**

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de mejora de la recuperación de anestesia que comprende la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de un antagonista del receptor NK-1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.

2. El uso de un antagonista del receptor NK-1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal, o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco, en la fabricación de un medicamento para mejorar la anestesia.

3. Un procedimiento o uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el antagonista del receptor NK-1 es un compuesto de fórmula I

E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) No.SOLICITUD:

(51) INT.CL:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

(31) No.DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR(ES):

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO:

(54) TÍTULO:

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:

74
73

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 74311
	Solicitud internacional	IB2005/000010
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10483

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT. En caso de no tener copia y/o anexos del examen preliminar se debe anexar copia del formato PCT/IPEA/402, emitido por la autoridad competente.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 SET. 2006
adpal