

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4
BOGOTÁ 8,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106509- -00004-0000

3611
8650
4814
9660

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Fecha: 2010-05-18 17:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.106.509
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "COMBINACIONES
FARMACOLÓGICAS QUE CONTIENEN BENZOXAZINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS
RESPIRATORIAS"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/538
Fecha de solicitud : Octubre 20 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 2228 notificado por fijación en lista del 19 de febrero de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 2228 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Claridad y unidad de invención del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con relación a la objeción realizada por su Despacho sobre la ausencia de claridad del capítulo reivindicatorio y con fundamento en lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado compuesto por trece (13) reivindicaciones, los cambios realizados al nuevo pliego reivindicatorio son:

358
357

Anaesthesia and Preparation

Anaesthesia is induced by intravenous bolus injection of 10 mg/kg propofol followed by an intravenous infusion of 30 mg/kg/h propofol into the cephalic vein. The dogs are intubated and then ventilated with volume-controlled pressure with a mixture of room air and oxygen (3:1) using a Siemens respirator at a rate of 15 strokes per minute. Optimal ventilation is assured by regular measurement of acid-base status and oxygen saturation in the blood. The contralateral cephalic vein is prepared for acetylcholine (ACh) injections. Adhesive electrodes are placed onto the locally shaved skin of the four legs and are used for ECG recording the limb leads for evaluation of heart rate.

Transpulmonary pressure is monitored by means of a differential pressure transducer (Sensortechnics GmbH, Puchheim, Germany) using a catheter connected with the endotracheal tube. A Fleisch-tube type 1 (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March Hugstetten, Germany) is connected to the endotracheal tube for pneumotachographic measurement of respiratory flow. Body temperature is maintained at 37-38°C by means of a heating bed.

Experimental Protocol

A control period of 30 min follows the completion of the instrumentation. Thereafter, a first inhalative treatment is performed followed by an observation interval of 3 hours. Acetylcholine is repeatedly injected at a dose of 10 µg/kg for the induction of transient bronchospasm (approx. 30 % increase in bronchial resistance) at times: -45, -30, -15, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes after the initial treatment. Cardiovascular parameters are evaluated at the same times immediately before induction of bronchospasm. bronchoprotection of the compound is also assessed over 24 hours. Dogs are allowed to wake up after the 3 hour study and are anaesthetized 20 hours afterwards (i.e. 23 hours after drug administration) for measurement of the 24 hour value (as described above). At the end of the experiment, dogs wake up and will be reused after a washout period of at least 4 weeks.

Drugs

Compounds are dissolved in 100 % ethanol at concentrations permitting their administration in 5 actuations of 10 µl (each actuation) with the use of a soft mist inhaler. Compounds given as combination are also dissolved in the same solution of 100 % ethanol and administered in 5 actuations of 10 µl. Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany). Propofol (Propofol-Lipuro 2 %) is from B Braun Melsungen AG, (D-34209 Melsungen, Germany). **1a** and ciclesonid were synthesized by the Department of Chemical Development of Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG.

Result

The time-course of the inhibitory effect of **1a** in combination with ciclesonide on acetylcholine-induced bronchoconstriction over 24 hours after single administration was investigated in comparison to the respective mono-therapies. The aim of the study was to investigate potential synergistic effects of combined administration of **1a** with ciclesonide in a model of ACh-induced bronchoconstriction in the dog over 24 hours. In order to evaluate synergistic effects, doses of **1a** were chosen to reach a maximal of 50 % bronchoprotection. ciclesonide was not known to display any bronchoprotection. Thus an additive effect of the combinations could be measured.

Each compound or vehicle was administered inhaled as mono-therapy: **1a** at 0.3 µg/kg and ciclesonide at 0.1 mg/kg. The double combination was then tested by inhalation. The following parameters were measured: transpulmonary pressure, pulmonary resistance and heart rate. Measurements were made at different time points (-45, -30, -15, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes) after the initial treatment, in the same animal under anesthesia using propofol. bronchoprotection of the compound was also assessed 24 hours after drug administration. Dogs are allowed to wake up after the 3 hour study and were anaesthetized 20 hours afterwards (i.e. 23 hours after drug administration) for measurement of the 24 hour value. At each time point,

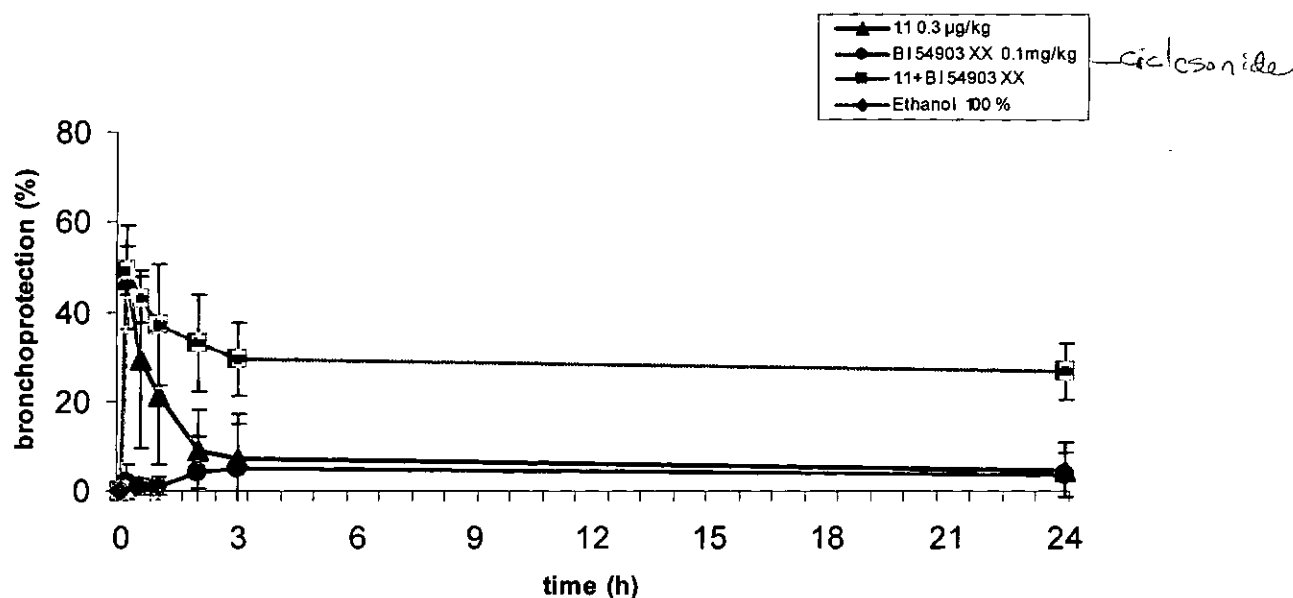
357
358

bronchoconstriction was induced by an intravenous injection of 10 µg/kg acetylcholine (= ACh-challenge). Additionally heart rate was measured.

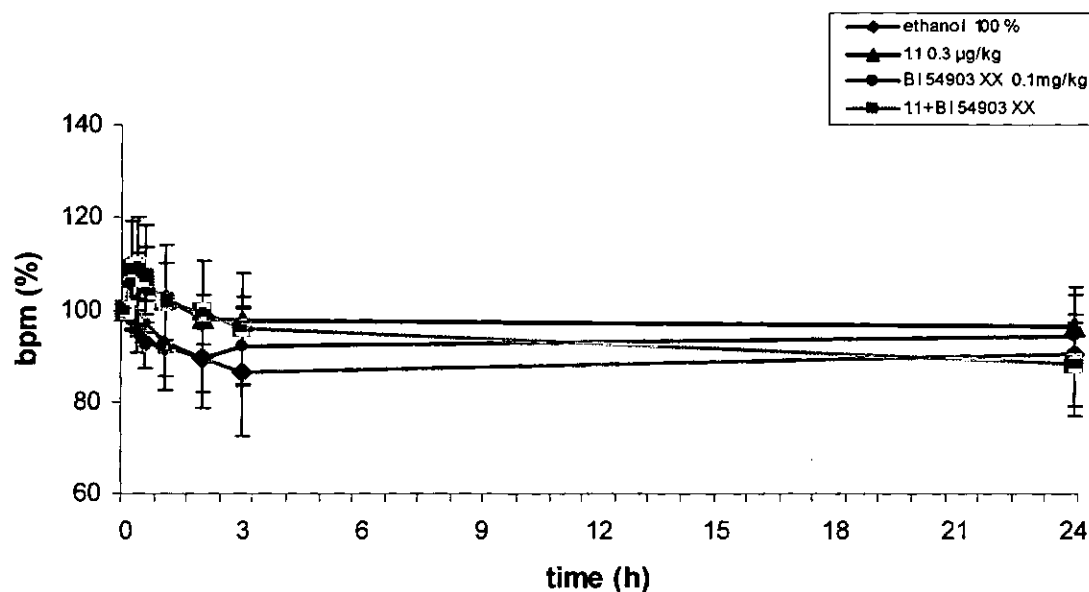
1a applied at 0.3 µg/kg displayed bronchoprotection with a fast onset of action and a maximal effect of 48 ± 11 % within the first 10 minutes after its administration. Then its activity decreased rapidly to 7 ± 10 % at three hours and to 4 ± 6 % at 24 hours. Ciclesonide applied at 0.1 mg/kg only induced slight bronchoprotection of 5 ± 10 %, 3 hours after drug inhalation which remained constant over 24 hours.

Compared to the efficacy of each mono-therapy, the double combination of submaximal doses of **1a** (0.3 µg/kg) with ciclesonide (0.1 mg/kg) resulted in an unexpected more-than-additive bronchoprotection of 29 ± 8 % at 3 hours and of 27 ± 6 % after 24 hours.

The combined administration of **1a** with ciclesonide resulted in a clearly synergistic bronchoprotection in this model. This is quite obvious at 3 and 24 hours after inhalation of the test compounds.



Bronchoprotection of the combination between 1a, and ciclesonide against acetylcholine-induced bronchospasm in anaesthetized dogs.



Effect of the double combination: 1a + ciclesonide on heart rate for 24h in dogs

368
359

Appendix 1

Cellular assays

CHO $\beta 1$

Determination of Beta 1 adrenoceptor agonism, by stimulation of cAMP synthesis in CHO cells.
Determination of EC 50 and intrinsic activity (IA)

Materials: PBS (Cat.No.#14190-169), DMEM medium (Cat.No.#31966-021), Pen/Strep (Cat.No.#15140-106), MEM (Cat.No.#11140-035), Geneticin (Cat.No.#10131-027), Trypsin/EDTA (Cat.No.#25300-054) and Versene (Cat.No.#15040-033) were from Invitrogen. FBS was from Bio Whittaker (Cat.No.#14-602F). HBSS 10x (Cat.No.#14065-049) was purchased from Gibco BRL. Tween 20 (Cat.No.#37240) was ordered from Serva. BSA (Cat.No.# A-7030), DMSO (Cat.No.# D-5879), NaCl (Cat.No.# S-3014), IBMX (Cat.No.# I-7018), Isoprenaline (Cat.No.# I-5627) and cAMP (Cat.No.# A-6885) were from Sigma. The 96-half area flat bottom plates were purchased from Corning (# 3697). The OptiPlate 384 well plate was from Packard Bioscience (#6007290). The AlphaScreen cAMP Detection Kit (Cat.-No. 6760600M) was from BioSignal Packard. All other materials were of highest grade commercially available.

The CHO cells expressing the human beta 1 adrenergic receptor were generated by standard molecular biology methods. These cells express the human beta1 adrenergic receptor. Sequence described in (Friel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 7920-7924, 1987).

Method:

Culture medium:	DMEM, 10% FBS, 1% Pen/Strep, 1% MEM, 1mg/ml Geneticin
Stimulation buffer:	0.1%BSA, 0.5 mM IBMX, 5 mM Hepes, 1x HBSS (10x)
Lysis buffer:	0.3% Tween 20, 5 mM Hepes, 0.1% BSA
Bead buffer:	0.1%BSA, 6% 50mM Hepes, 4% HBSS

CHO cells are grown to 70-80 % of confluence. After washing the cells 3x with PBS, cells were detached by using Versene and resuspended in 10 ml of stimulation buffer. After centrifugation (5 min 900 rpm), the supernatant was removed and the cells were resuspended in 10 ml of stimulation buffer followed by another centrifugation step. Then cells were adjusted to 0.65×10^6 cells/ml using stimulation buffer using the Casy system.

10 μ l of the test compounds diluted in 0.9%NaCl (final concentration of compounds: 0.1 nM to 10 μ M; DMSO 1%) were added to the 96 well plate and were mixed with 20 μ l of the cell suspension. After incubation of 30 minutes at RT, 20 μ l of lysis buffer are added followed by an incubation of at least 30 min on ice. 5 μ l of the lysed cell suspension are then transferred in quadruplicate into a 384 well plate, followed by the addition of 10 μ l acceptor beads (final concentration 15 μ g/ml in bead buffer). Plates are incubated at RT for 30 min in the dark before 10 μ l of the donor beads (final concentration 20 μ g/ml in bead buffer) including

biotinylated cAMP (final concentration 10 nM) are added. After incubation of at least 2 h, the assay is measured using a Fusion reader (Packard Bioscience).

The resulting Alpha Screen Counts (=ASC) are directly recalculated as cAMP production using a cAMP standard curve.

Each assay microtiter plate contains wells with vehicle controls (1% DMSO, unstimulated cells) as reference for non stimulation (0% CTL; low values) and wells stimulated with isoprenaline (1×10^{-5} M final concentration) as positive controls (100% CTL; high values).

361
360

Determination of the intrinsic activity (IA): The analysis of the data is performed by the calculation of the percentage of cAMP in the presence of the test compound compared to cAMP generated of the positive control:

$$((\text{cAMP}(\text{sample}) - \text{cAMP}(\text{low value})) * 100 / (\text{cAMP}(\text{high value}) - \text{cAMP}(\text{low value})))$$

An agonist of the beta 1 receptor will give IA values between 0 % CTL (no stimulation) and usually < 200 % CTL (100% corresponding to reference stimulation by 1×10^{-5} M final concentration of isoprenaline)

Determination of the effective concentration 50 (EC₅₀): Is determined by applying the % CTL data obtained at the various concentrations of each compound to graph pad prizm software. Data are reported as nanomolar (nM).

CHO β_2

Determination of Beta 2 adrenoceptor agonism, by stimulation of cAMP synthesis in CHO cells. EC50 and IA determination

Materials: PBS (Cat.No.#14190-169), DMEM medium (CatNo.#31966-021), Pen/Strep (CatNo.#15140-106), MEM (Cat.No.#11140-035), Geneticin (Cat.No.#10131-027), Trypsin/EDTA (Cat.No.#25300-054) and Versene (Cat.No.#15040-033) were from Invitrogen. FBS was from Bio Whittaker (CatNo.#14-602F). HBSS 10x (Cat.No.#14065-049) was purchased from Gibco BRL. Tween 20 (Cat.No.#37240) was ordered from Serva. BSA (Cat.No.# A-7030), DMSO (Cat.No.# D-5879), NaCl (Cat.No.# S-3014), IBMX (Cat.No.# I-7018), Isoprenaline (Cat.No.# I-5627) and cAMP (Cat.No.# A-6885) were from Sigma. The 96-half area flat bottom plates were purchased from Corning (# 3697). The OptiPlate 384 well plate was from Packard Bioscience (#6007290). The AlphaScreen cAMP Detection Kit (Cat.-No. 6760600M) was from BioSignal Packard. All other materials were of highest grade commercially available.

The CHO cells expressing the human beta 2 adrenergic receptor were generated by standard molecular biology techniques.

Method:

Culture medium:	DMEM, 10% FBS, 1% Pen/Strep, 1% MEM, 1mg/ml Geneticin
Stimulation buffer:	0.1%BSA, 0.5 mM IBMX, 5 mM Hepes, 1x HBSS (10x)
Lysis buffer:	0.3% Tween 20, 5 mM Hepes, 0.1% BSA
Bead buffer:	0.1%BSA, 6% 50mM Hepes, 4% HBSS

CHO cells are grown to 70-80 % of confluence. After washing the cells 3x with PBS, cells were detached by using Versene and resuspended in 10 ml of stimulation buffer. After centrifugation (5 min 900 rpm), the supernatant was removed and the cells were resuspended in 10 ml of stimulation buffer followed by another centrifugation step. Then cells were adjusted to 0.65×10^6 cells/ml using stimulation buffer using the Casy system.

10 μ l of the test compounds diluted in 0.9%NaCl (final concentration of compounds: 0.1 nM to 10 μ M; DMSO 1%) were added to the 96 well plate and were mixed with 20 μ l of the cell suspension. After incubation of 30 minutes at RT, 20 μ l of lysis buffer are added followed by an incubation of at least 30 min on ice. 5 μ l of the lysed cell suspension are then transferred in quadruplicate into a 384 well plate, followed by the addition of 10 μ l acceptor beads (final concentration 15 μ g/ml in bead buffer). Plates are incubated at RT for 30 min in the dark before 10 μ l of the donor beads (final concentration 20 μ g/ml in bead buffer) including biotinylated cAMP (final concentration 10 nM) are added. After incubation of at least 2 h, the assay is measured using a Fusion reader (Packard Bioscience).

The resulting Alpha Screen Counts (=ASC) are directly recalculated as cAMP production using a cAMP standard curve.

362
361

Each assay microtiter plate contains wells with vehicle controls (1% DMSO, unstimulated cells) as reference for non stimulation (0% CTL; low values) and wells stimulated with isoprenaline (1×10^{-5} M final concentration) as positive controls (100% CTL; high values).

Determination of the intrinsic activity (IA): The analysis of the data is performed by the calculation of the percentage of cAMP in the presence of the test compound compared to cAMP generated of the positive control:

$$((\text{cAMP}(\text{sample}) - \text{cAMP}(\text{low value})) * 100 / (\text{cAMP}(\text{high value}) - \text{cAMP}(\text{low value})))$$

An agonist of the beta 1 receptor will give IA values between 0 % CTL (no stimulation) and usually < 200 % CTL (100% corresponding to reference stimulation by 1×10^{-5} M final concentration of isoprenaline)

Determination of the effective concentration 50 (EC₅₀): Is determined by applying the % CTL data obtained at the various concentrations of each compound to graph pad prism software. Data are reported as nanomolar (nM).

Determination of bronchoconstriction and systemic pharmacodynamic effects in dogs over 3 hours

Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

Anaesthesia and Preparation

Anaesthesia is induced by intravenous bolus injection of 10 mg/kg propofol followed by an intravenous infusion of 30 mg/kg/h propofol into the cephalic vein. The dogs are intubated and then ventilated with volume-controlled pressure with a mixture of room air and oxygen (3:1) using a Siemens respirator at a rate of 15 strokes per minute. Optimal ventilation is assured by regular measurement of acid-base status and oxygen saturation in the blood.

The contralateral cephalic vein is prepared for acetylcholine (ACh) injections. Adhesive electrodes are placed onto the locally shaved skin of the four legs and are used for ECG recording the limb leads for evaluation of heart rate.

Transpulmonary pressure is monitored by means of a differential pressure transducer (Sensortech GmbH, Puchheim, Germany) using a catheter connected with the endotracheal tube. A Fleisch-tube type 1 (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March Hugstetten, Germany) is connected to the endotracheal tube for pneumotachographic measurement of respiratory flow.

Body temperature is maintained at 37-38°C by means of a heating bed.

Blood Assays

Blood gas and oxygen status as well as the concentrations of sodium, potassium, calcium, chloride, glucose and lactate in heparinized arterial blood samples are assayed with an ABL 605 analyzer (Radiometer Copenhagen, Denmark).

362 ✓

Experimental Protocol

A control period of 30 min follows the completion of the instrumentation. Thereafter, a first inhalative treatment is performed followed by an observation interval of 3 hours.

Acetylcholine is repeatedly injected at a dose of 10 µg/kg for the induction of transient bronchospasm (approx. 30 % increase in bronchial resistance) at times: -45, -30, -15, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes after the initial treatment. Cardiovascular parameters are evaluated at the same times immediately before induction of bronchospasm.

At the end of the experiment, dogs wake up and will be reused after a washout period of at least 4 weeks.

Drugs

The compound is dissolved in water for injection. According to the stability of the compound in solution, a stock solution can be prepared and reused the whole week.

Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany).

Propofol (Propofol-Lipuro 2 %) is from B Braun Melsungen AG, (D-34209 Melsungen, Germany).

Propranololhydrochlorid (Obsidan) is from Alpharma-Isis GmbH & Co. KG (D-40764 Langenfeld, Germany).

Determination of bronchoconstriction and systemic pharmacodynamic effects in dogs over 24 hours

Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

Anaesthesia and Preparation

Dogs are anaesthetized repeatedly for measuring lung function 0.1 h, 0.5 h, 6h, 12 h and 24 hours after administration of the test compound. In the meantime the dogs are allowed to wake up.

Anaesthesia is induced by intravenous bolus injection of 10 mg/kg propofol followed by an intravenous infusion of 30 mg/kg/h propofol into the cephalic vein. The dogs are intubated and then ventilated with volume-controlled pressure with a mixture of room air and oxygen (3:1) using a Siemens respirator at a rate of 15 strokes per minute. Optimal ventilation is assured by regular measurement of acid-base status and oxygen saturation in the blood.

The contralateral cephalic vein is prepared for acetylcholine (ACh) injections. Adhesive electrodes are placed onto the locally shaved skin of the four legs and are used for ECG recording the limb leads for evaluation of heart rate.

Transpulmonary pressure is monitored by means of a differential pressure transducer (Sensortechnics GmbH, Puchheim, Germany) using a catheter connected with the endotracheal tube. A Fleisch-tube type 1 (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March Hugstetten, Germany) is connected to the endotracheal tube for pneumotachographic measurement of respiratory flow.

Body temperature is maintained at 37-38°C by means of a heating bed.

364
363

Blood Assays

Blood gas and oxygen status as well as the concentrations of sodium, potassium, calcium, chloride, glucose and lactate in heparinized arterial blood samples are assayed with an ABL 605 analyzer (Radiometer Copenhagen, Denmark).

Experimental Protocol

A control period of 30 min follows the completion of the instrumentation.

Acetylcholine is repeatedly injected at a dose of 10 µg/kg for the induction of transient bronchospasm (approx. 30 % increase in bronchial resistance) at times: -0.75 h, -0.5 h, -0.25 h, 0.1 h, 0.5 h, 6 h, 12 h and 24 h after the initial treatment. Cardiovascular parameters are evaluated at the same times immediately before induction of bronchospasm. At the end of the experiment, dogs wake up and will be reused after a washout period of at least 4 weeks.

Drugs

The compound is dissolved in water for injection. According to the stability of the compound in solution, a stock solution can be prepared and reused the whole week.

Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany). Propofol (Propofol-Lipuro 2 %) is from B Braun Melsungen AG, (D-34209 Melsungen, Germany). Propranololhydrochlorid (Obsidan) is from Alpharma-Isis GmbH & Co. KG (D-40764 Langenfeld, Germany).

Appendix 2 - Additional *in vivo* model

Compound **1a** was also tested in a bronchoconstriction model in animals (Konzett-Röblier model). In this model, **1a** was applied intra-tracheally to anaesthetized guinea pigs and bronchoconstriction was induced by intravenous application of acetylcholine at various time-points after administration of the compound. This model is widely used to test the *in vivo* efficacy, potency, and duration of action of bronchodilators -such as β -agonists- and is thus a good predictor for the efficacy of compounds in human airway diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (please note: the vagal cholinergic tone is an important contributor for the reduced airflow in COPD patients).

The results of the testing of example **1a** from the instant application in the Konzett-Röblier model are listed in table A2.1. Compounds suitable for a use in COPD should show in this model a strong, ideally a complete (=100%) bronchoprotection at low doses and should be active for more than 3 h (= should show bronchoprotection at this time-point). An exact description for the model is given below. As a result of this test, **1a** shows at low doses after intra-tracheal application a strong bronchoprotection against acetylcholine-induced bronchoconstriction and retains activity for at least 3 h after its administration (see table A2.1).

Table A2.1: Results from the Konzett-Röblier experiments in guinea pigs. Example **1a** from the instant application was tested in this animal model and the results are summarized. FED (fully effective dose) = the lowest tested dose which causes 100% bronchoprotection. N.d. = not determined. For more details see the Standard Operating Procedure below.

example	FED [µg/kg]	Efficacy after 3 h [% bronchoprotection]
1a	3	95

The results are also shown in figure A2.1. In the guinea pig bronchoconstriction model, **1a** exerts a 100% bronchoconstriction at a dose of 3 µg/kg and retains a bronchoprotection of 95% 3 h after administration

3.1.1 Se limita el nuevo capítulo reivindicatorio a un único concepto inventivo, el cual define la mezcla de un compuesto de fórmula 1a con anticolinérgicos y/o esteroides, los cuales se encuentran bien definidos e indicados en el nuevo capítulo reivindicatorio.

3.1.2 Se borran las anteriores reivindicaciones 43 a 53, las cuales relacionaban los usos de las combinaciones reivindicadas.

3.1.3 Por último, se borran las anteriores reivindicaciones 1, 3, 4, 9 a 17, 20 a 24 y 26 a 35, sin que esto indique que mi representada renuncia de forma definitiva al contenido de dichas reivindicaciones.

De esta manera se ha limitado el objeto de protección solicitado permitiendo al Examinador entender la invención y compararla frente al estado del arte, esto es, superando las objeciones por claridad y unidad de invención, por lo cual respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

4. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

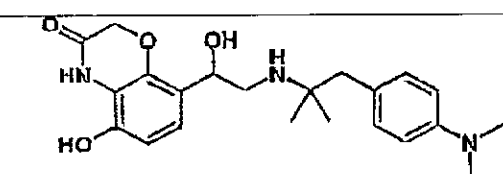
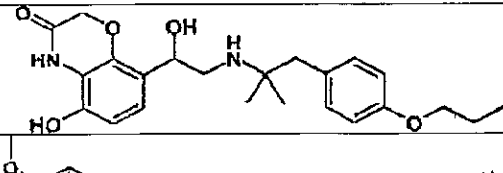
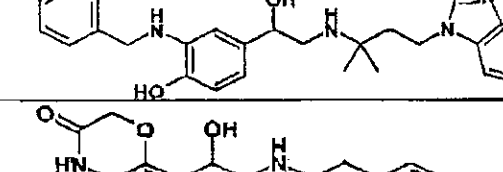
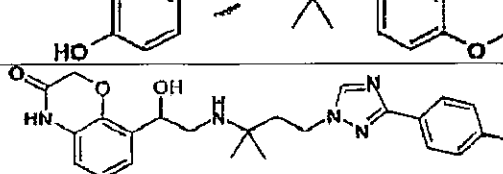
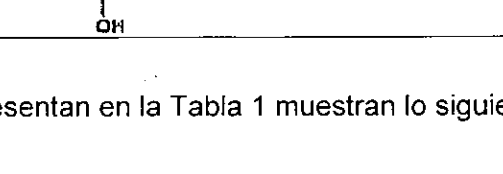
Ese Despacho cita manifiesta que la presente invención carece de novedad y nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D1 (US2002/0022625) y D2 (MX PA 03011515).

Al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, se puede observar que el compuesto 1^a no se encuentra dentro del alcance del documento D1, por lo tanto la presente solicitud es novedosa con respecto al arte previo de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, un documento del estado del arte solamente puede afectar la novedad de una invención cuando describe o revela explícitamente todas las características técnicas de la misma, es claro que D1 no es una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente invención por no revelar todas y cada una de las características técnicas de la invención reivindicada.

Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, adjuntamos al presente memorial datos experimentales que demuestran la actividad farmacológica del compuesto 1a reivindicado en la nueva reivindicación 1. Con el fin de demostrar la superioridad de la presente invención con respecto a los documentos citados por su Despacho (D1 y D2), se presenta a continuación una tabla que muestra los resultados de los ensayos celulares realizados para los ejemplos de D1

con una estructura química similar, dichos ensayos fueron los mismos que se realizaron para el compuesto 1a.

Tabla 1: Resultados de los ensayos celulares los cuales miden la acumulación de cAMP en líneas celulares CHO que expresan los receptores adrenérgicos clonados de humano β_1 ó β_2 . Los ejemplos del documento WO0183462 se probaron en este ensayo celular y los resultados se resumen como IA-actividad intrínseca en comparación con isoprenalina (IA isoprenalina=100%). Para más detalles por favor vea el anexo de los datos biológicos del compuesto 1a.

Compuesto No.	Estructura	β_1 IA [%]	β_1 EC ₅₀ [nM]	β_2 IA [%]	β_2 EC ₅₀ [nM]
D1.1		99	8.5	56	2.0
D1.2		90	10.2	130	1.1
D1.3		47	223	49	19.5
D1.4		93	0.7	115	0.6
D1.5		24	7.2	54	1.4

Los datos que se presentan en la Tabla 1 muestran lo siguiente:

- El Ejemplo D1.1 es un agonista parcial del adrenoceptor β_2 potente con un EC₅₀ de 2.0nM y una actividad intrínseca de 56% en comparación con la isoprenalina. El ejemplo muestra una selectividad pobre de 4.3 ((EC₅₀ (β_1))/(EC₅₀ (β_2))) sobre el receptor β_1 . El hecho de que el compuesto es un agonista completo del receptor β_1 es una gran desventaja. En conclusión, el ejemplo no muestra el perfil deseado de un beta mimético.
- El Ejemplo D1.2 es un compuesto muy similar estructuralmente al del ejemplo D1.1 y se diferencia solamente por el sustituyente para del fenilo. El ejemplo es también es un agonista

CAVELIER

ABOGADOS

342
343

potente del receptor β_2 con un valor de EC_{50} de 1.1nM. el compuesto es un completo agonista de los receptores β_1 y β_2 y solamente 9 veces más selectivo para el receptor β_2 . Por lo tanto, el ejemplo no muestra un perfil deseado de un betamimético.

- La estructura completamente diferente de D1.3 se describe como un receptor modestamente potente para β_2 con un valor de EC_{50} de 19.5nM y solamente 11 veces más selectivo con respecto al receptor β_1 . El compuesto es un agonista parcial de β_1 y β_2 en comparación con las actividades intrínsecas de los dos receptores.

- El ejemplo D1.4 es un análogo cercano a los dos primeros ejemplos de D1. La diferencia estructural entre ellos es el sustituyente para del grupo fenilo. El ejemplo es un agonista completo del receptor β_2 con un valor de EC_{50} de 0.6nM sin selectividad sobre el receptor β_1 . Por lo tanto, el compuesto no muestra las características deseadas para una betamimética en estos ensayos.

- El Ejemplo D1.5 presenta una parte de 6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, mientras que el grupo hidroxi de los otros cuatro ejemplos de D1 se encuentran en la posición 5. El ejemplo es un agonista parcial del receptor β_2 con un valor de EC_{50} de 3nM. El ejemplo solamente es 3 veces más selectivo sobre el receptor β_1 y por lo tanto no es adecuado como un betamimético.

En resumen, los ejemplos del documento D1 están caracterizados como agonistas β_2 con una pobre selectividad con respecto al receptor β_1 en un rango entre 1.2 a 11.4. Además, existen tres ejemplos que son agonistas completos del receptor β_1 . Debido a estos perfiles no deseados, los compuestos son inferiores a 1a. si un sólo miembro de la combinación (1a) es inventivo y superior con respecto al arte previo entonces la combinación también lo será.

Además, los anteriores datos muestran la superioridad sobre ejemplos conocidos de medicamentos actualmente registrados (formoterol). Los documentos citados como anterioridades de la presente solicitud no mostraron ningún dato que pudiera ser útil para compararlo.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, las objeciones por novedad y nivel inventivo que hizo su Despacho quedan subsanadas, ya que al realizar una comparación elemento por elemento de la invención con las

CAVELIER

ABOGADOS

anterioridades citadas, se puede concluir que las mismas no contienen todas las características técnicas reivindicadas en la presente solicitud.

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio y en la descripción, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor de la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que los documentos citados por su Despacho no son anterioridades válidas para que se afecten dichos requisitos.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 78 000.
- Sustitución de poder otorgada a mi favor por el Doctor Emilio Ferrero.
- Soporte de datos biológicos para el compuesto 1a (compuesto por 17 hojas).

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-053-3
LMAILMAID-171019WPCL9255
No. M-2010-171019LMA

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELGEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 35.456.344 TP 23.555
4	Número de expediente: 06.106.509	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. 10-37.639 Fecha: 10 de mayo de 2010	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$78.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Presento así mismo sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para proseguir con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: Luz Clemencia Soler

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LMA

345
346

67

712069 346

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

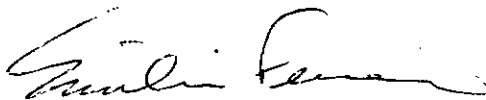
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

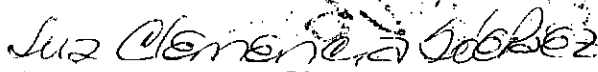


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

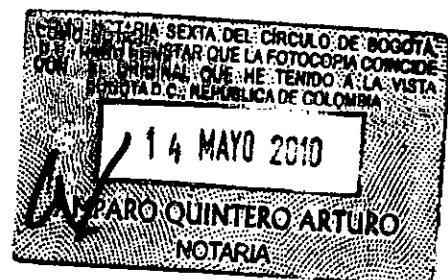
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

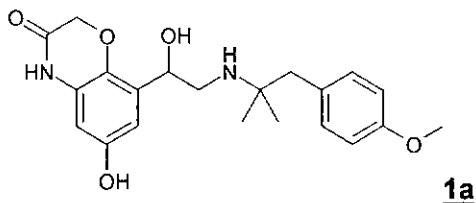
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Combinaciones farmacéuticas que, además de un compuesto de la fórmula **1a**,



contienen uno o varios principios activos **2** seleccionados de las clases de anticolinérgicos (**2a**) y esteroides (**2c**);

en donde los anticolinérgicos (**2a**) se seleccionan del grupo compuesto por sales de tiotropio (**2a.1**), sales de oxitropio (**2a.2**), sales de flutropio (**2a.3**), sales de ipratropio (**2a.4**), sales de glucopirronio (**2a.5**), sales de tropio (**2a.6**); y

los esteroides **2c** se seleccionan del grupo compuesto por prednisolona (**2c.1**), prednisona (**2c.2**), butixocortpropionato (**2c.3**), flunisolida (**2c.5**), beclometasona (**2c.6**), triamcinolona (**2c.7**), budesónida (**2c.8**), fluticasona (**2c.9**), mometasona (**2c.10**), ciclesonida (**2c.11**), rofleponida (**2c.12**), dexametasona (**2c.14**), éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbottónico (**2c.15**), éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbottónico (**2c.16**) y dicloroacetato de etiprednol (**2c.17**), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

2. Combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen un compuesto de fórmula **1a** en forma del distinto isómero óptico, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos.

3. Combinaciones farmacéuticas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, que contienen un compuesto de fórmula general **1a** en forma de sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los hidratos.

4. Combinaciones farmacéuticas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que, además de un compuesto de fórmula **1a**, contienen como otro principio activo **2** un anticolinérgico (**2a**).

5. Combinaciones farmacéuticas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 que, además de un compuesto de fórmula 1a, contienen como otro principio activo 2 un esteroide (2c).

6. Combinaciones farmacéuticas de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque, además de un compuesto de fórmula 1a, contienen también un anticolinérgico (2a) y un esteroide (2c).

7. Combinación farmacológica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque existe como forma de administración apropiada para inhalación.

8. Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvos para inhalación, aerosoles dosificadores con contenido de gas propelente y disoluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente.

9. Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la forma de administración es un polvo para inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes apropiados fisiológicamente inocuos seleccionados del grupo compuesto por monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

10. Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la forma de administración es un aerosol para inhalación con contenido de gas propelente que contiene 1 y 2 en forma disuelta o dispersa.

11. Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el aerosol para inhalación contiene como gas propelente hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano o hidrocarburos halogenados tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.

12. Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el gas propelente representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o sus mezclas, con preferencia TG134a, TG227 o una de sus mezclas.

13. Combinación farmacológica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque en el caso de la forma de administración se trata de una disolución o suspensión para inhalación sin gas propelente que, como disolvente, contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

Collection of Arguments

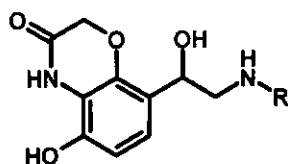
Long- and short-acting betamimetics are used due to their bronchodilatory effect for the treatment of pulmonary diseases and thus are proposed by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) as a controller and reliever medication for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD; see GOLD pocket guide 2008 under goldcopd.com, pages 18 and 21).

To avoid unwanted side effects, in particular cardiovascular side effects (e.g. tachycardia, other side effects are hypokalemia and muscle tremor) it is important, that the used betamimetic is as inactive as possible on the β_1 adrenoceptor. Therefore, such betamimetics are most suitable, which are characterized in the used functional assay either

- i) by a low intrinsic activity on the β_1 adrenoceptor,
- ii) by a high selectivity (calculated from the ratio of the EC₅₀ values of the β_1 adrenoceptor and the β_2 adrenoceptor), or
- iii) by a combination of both.
- iv) Furthermore, these characteristics should be combined with a potent functional activity on the β_2 adrenoceptor (e.g. EC₅₀ in the low nM range [usually < 10 nM]) and a sufficient intrinsic activity (in the range of 50-100%).

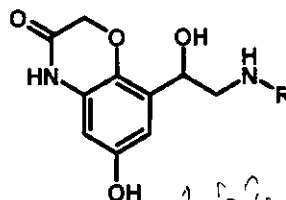
Additionally to the general criteria i-iv, only compounds showing sufficient efficacy in preclinical animal models mirroring the bronchoconstriction seen in COPD patients, can be regarded for use in a clinical setting.

Many 5-hydroxy-benzooxazinones of the general structure 1 are potent agonists of the β_2 adrenoceptors. However compounds of this type are generally not selective towards the β_1 adrenoceptor.



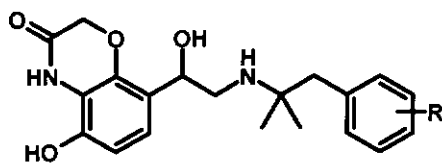
5-Hydroxy

1

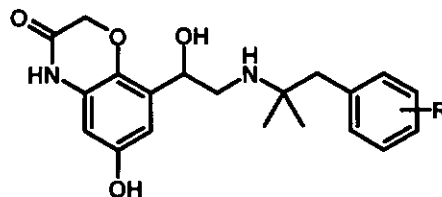


6-Hydroxy

2



3



4

Compounds of structure 2 are obtained if the phenolic hydroxyl group at position 5 is shifted to the position 6. These compounds are generally characterized by a higher selectivity for the β_2 adrenoceptor. However, this shift is normally accompanied with a loss of activity (low intrinsic activity for the β_2 adrenoceptor) and often inactive compounds are the result. It was found that the compounds of the general structure 4 are potent and selective agonists of the β_2 adrenoceptor. The corresponding 5-hydroxy-benzooxazinones 3 are less selective.

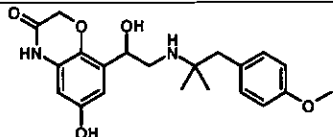
370
357

Biological data of compound 1a

Compound 1a was tested in cellular functional assays to determine its potency, efficacy, and selectivity for the human β_2 adrenoceptor. In the following it is shown why examples from the prior art lack advantages compared with the example from the instant application. In the assays, the rise of intracellular cAMP induced by a β -agonist is measured in CHO cell lines expressing either the recombinant human β_1 or β_2 adrenoceptor, respectively, and the EC_{50} values and the intrinsic activities (as a marker for efficacy) for the two β adrenergic receptors are determined. The results of these tests are listed in table 1. An exact description is given in the attached Standard Operating Procedure in appendix 1.

Compound 1a of the instant application is a potent, partial agonist of the human β_2 receptor with an EC_{50} value of 1.4 nM and displays an excellent selectivity over the β_1 receptor. The calculated selectivity ($EC_{50}(\beta_1) / EC_{50}(\beta_2)$) is 258. Since the intrinsic activity is only 7% at the β_1 receptor, 1a can be also regarded as inactive on the β_1 receptor. Therefore, 1a of the instant application shows excellent properties and the desired profile for a betamimetic in these assays.

Table 1: Results from the cellular assay measuring the cAMP accumulation in CHO cell lines expressing cloned human β_1 or β_2 adrenergic receptors. Compound 1a was tested in this cell assay and the results are summarized. IA = intrinsic activity in comparison to isoprenaline (IA isoprenaline = 100%). For more details see the Standard Operating Procedure below.

example	structure	β_1 IA [%]	β_1 EC_{50} [nM]	β_2 IA [%]	β_2 EC_{50} [nM]
1a		7	358	53	1,4

Additionally, 1a was tested in a *in vivo* bronchoconstriction model in guinea pigs (see appendix 2). Also from this model it can be concluded that 1a has the desired profile of a long acting betamimetic.

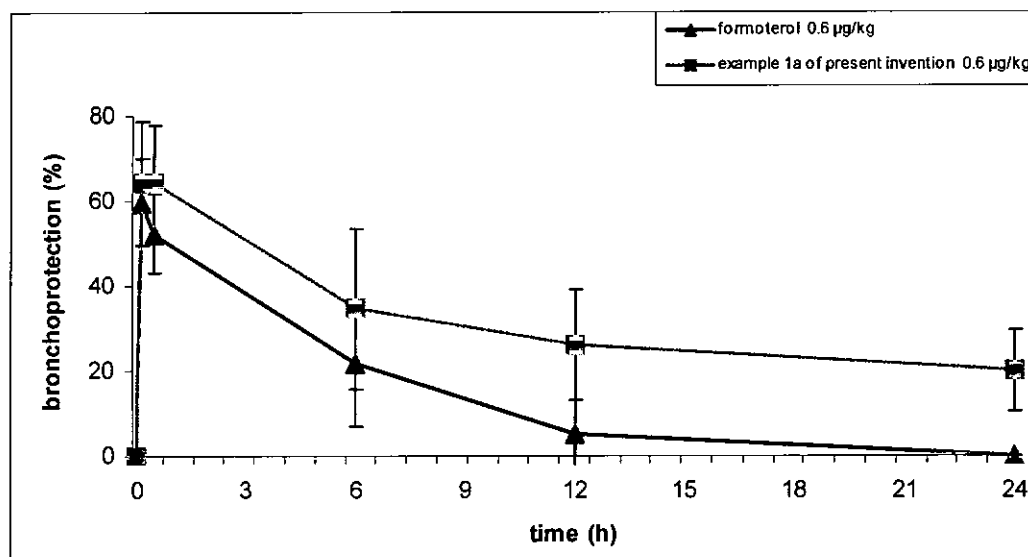
Furthermore, the description of the patent application discloses the claimed compound as suitable for a **once-a-day** treatment in COPD. To address this topic, the example of the instant application has been tested in a bronchoconstriction model in dogs. In this model test, compounds are administered by inhalation using the Respimat[®] inhaler directly connected to the tracheal tube of anaesthetized ventilated dogs and bronchoconstriction is induced by intravenous injections of acetylcholine at different time points before and after compound administration. Furthermore, the clinically dose-limiting systemic pharmacodynamic effects of beta agonists, namely increase in heart rate and hypokalemia are determined. This model is predictive for the clinical situation since:

- it allows to test for the primary pharmacodynamic effects of beta agonists (= bronchodilation; referred to as bronchoprotection in the figures below),
- an increased cholinergic tone is involved in the pathophysiology of COPD
- it allows to determine the clinically dose-limiting systemic pharmacodynamic effects of beta agonists e.g. increase in heart rate and hypokalemia (for details please refer to appendix 1).

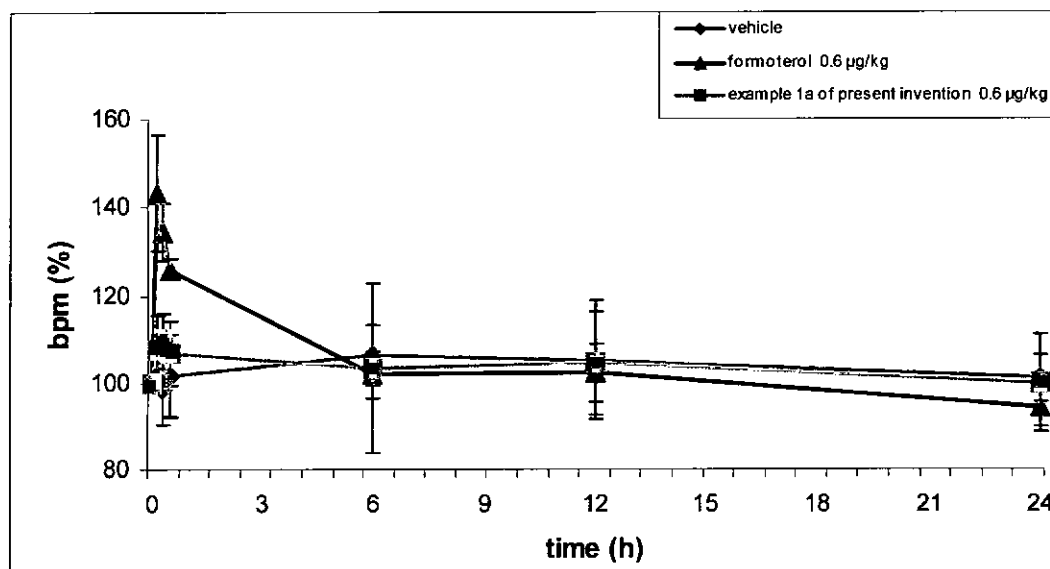
The duration of action of 1a of the amended claim set was compared in the preclinical model to the duration of action of formoterol, a beta agonist with a twice a day treatment regime, which served as a gold standard at the filing date of the present application. Both compounds were tested at their maximal effective dose.

351
352

Figure 1: Bronchoprotection of **1a** and **formoterol** in dogs over 24 h. Duration of action of **1a** and **formoterol** in anesthetized dogs. Compound **1a** and **formoterol** were administered intra-tracheal using the Respimat[®] Inhaler at a dose of 0.6 µg/kg. Bronchoconstriction was induced 0.1, 0.5, 1, 6, 12 and 24 h after administration. Bronchoprotection is expressed as a percentage of inhibition of the increase in pulmonary resistance induced by acetylcholine preceding drug inhalation. Each value represents the mean ± SD (n = 2-4).



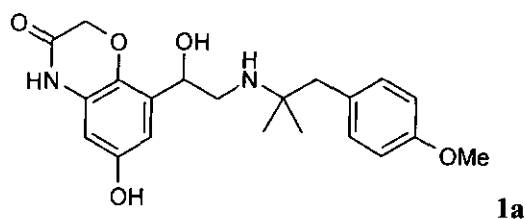
Cardiovascular effects of compound **1a** and **formoterol** in anaesthetized dogs over 24 h. Heart rate profiles of **1a** (0.6 µg/kg) and **formoterol** (0.6 µg/kg) 0.1, 0.5, 1, 6, 12 and 24 h after inhaled administration using the Respimat[®] Inhaler are shown. The increase in heart rate is expressed as a percentage of heart rate (beats/min) recorded before drug inhalation (n = 2-4).



The results are in agreement with the twice a day dosing regimen for formoterol seen in the clinical setting and show that the claimed compound **1a**, in contrast to formoterol, has a duration over 24 h. Compound **1a** is therefore suitable for once-daily dosing. Furthermore, compound **1a** exerts a systemic pharmacodynamic effect profile superior to formoterol. This is demonstrated by the significant increase in heart rate observed for **formoterol** but not for compound **1a** (see figure 1 and 3). Taken together, the data confirm that the pharmaceutical composition including **1a** of the current claim set fulfils the characteristics of a beta agonist with a once-a-day treatment regimen.

352

Example 1a + tiotropium Bronchoconstriction Dog 24 hours



Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

Anaesthesia and Preparation

Dogs are anaesthetized repeatedly for measuring lung function 10 min, 30 min, 6 h, 12 h and 24 hours after administration of the test compound. In the meantime the dogs are allowed to wake up. Anaesthesia is induced by intravenous bolus injection of 10 mg/kg propofol followed by an intravenous infusion of 30 mg/kg/h propofol into the cephalic vein. The dogs are intubated and then ventilated with volume-controlled pressure with a mixture of room air and oxygen (3:1) using a Siemens respirator at a rate of 15 strokes per minute. Optimal ventilation is assured by regular measurement of acid-base status and oxygen saturation in the blood. The contralateral cephalic vein is prepared for acetylcholine (ACh) injections. Adhesive electrodes are placed onto the locally shaved skin of the four legs and are used for ECG recording the limb leads for evaluation of heart rate.

Transpulmonary pressure is monitored by means of a differential pressure transducer (Sensortechnics GmbH, Puchheim, Germany) using a catheter connected with the endotracheal tube. A Fleisch-tube type 1 (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March Hugstetten, Germany) is connected to the endotracheal tube for pneumotachographic measurement of respiratory flow. Body temperature is maintained at 37-38°C by means of a heating bed.

Blood Assays

Blood gas and oxygen status as well as the concentrations of sodium, potassium, calcium, chloride, glucose and lactate in heparinized arterial blood samples are assayed with an ABL 605 analyzer (Radiometer Copenhagen, Denmark).

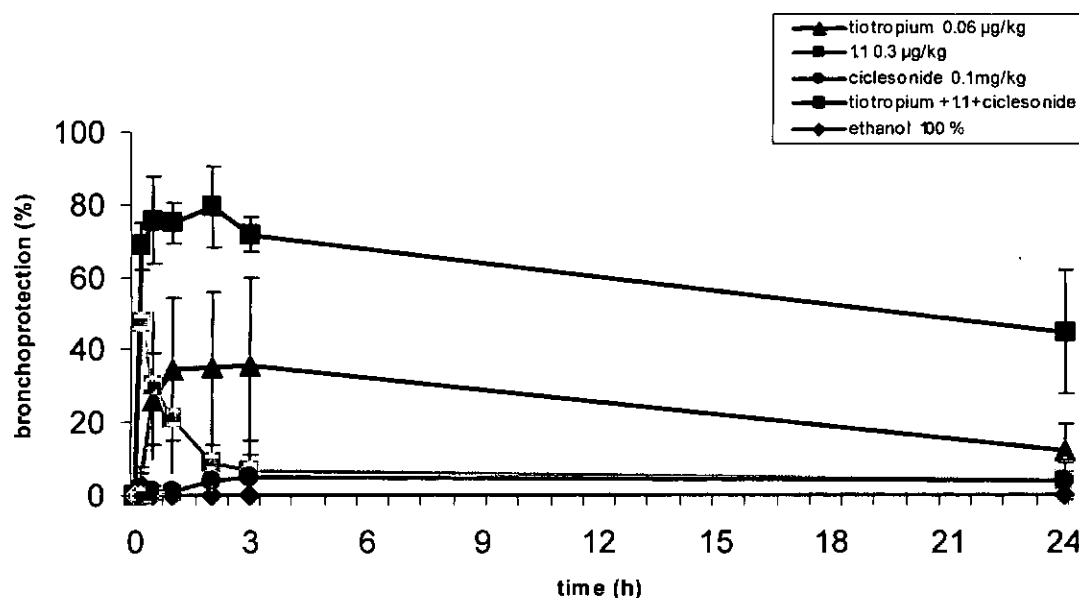
Experimental Protocol

A control period of 30 min follows the completion of the instrumentation. Acetylcholine is repeatedly injected at a dose of 10 µg/kg for the induction of transient bronchospasm (approx. 30 % increase in bronchial resistance) at times: -45 min, -30 min, -15 min, 10 min, 30 min, 6 h, 12 h and 24 h after the initial treatment. Cardiovascular parameters are evaluated at the same times immediately before induction of bronchospasm. At the end of the experiment, dogs wake up and will be reused after a washout period of at least 4 weeks.

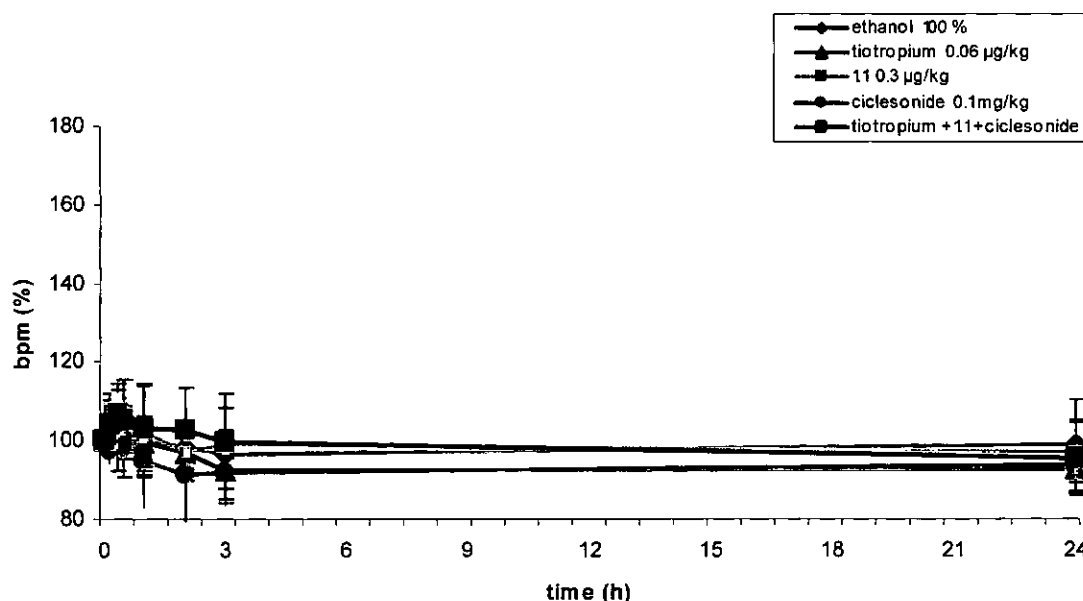
Drugs

The compound is dissolved in water for injection. According to the stability of the compound in solution, a stock solution can be prepared and reused the whole week. Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany). Propofol (Propofol-Lipuro 2 %) is from B Braun

257
356



Bronchoprotection of the combination between 1a,tiotropium and ciclesonide against acetylcholine-induced bronchospasm in anaesthetized dogs.



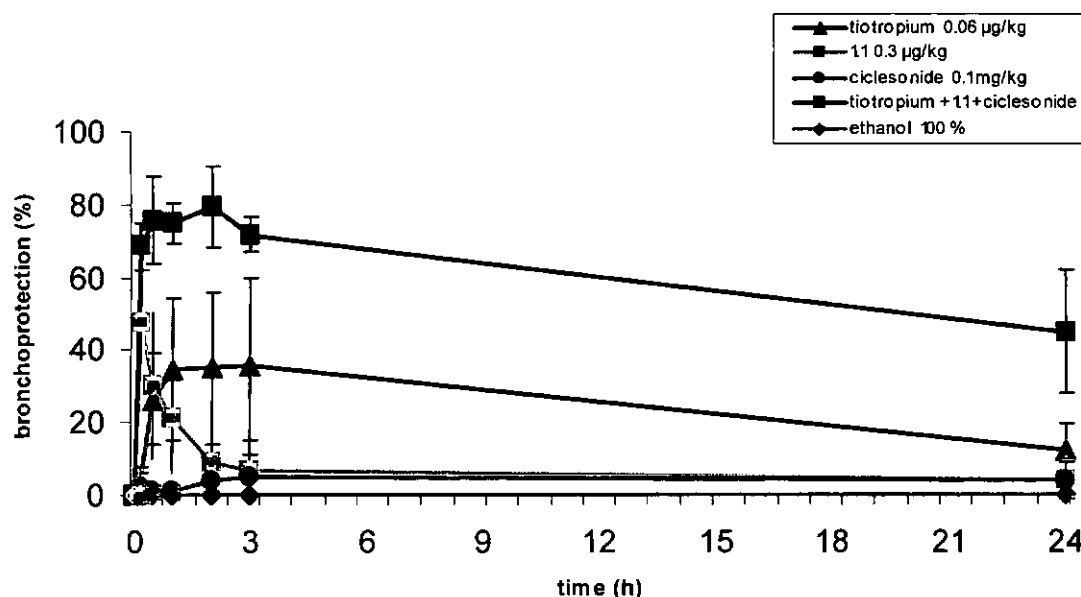
Effect of the triple combination: tiotropium bromide + 1a + ciclesonide on heart rate for 24h in dogs

Example 1a + ciclesonide Bronchoconstriction Dog 3 + 24 hours

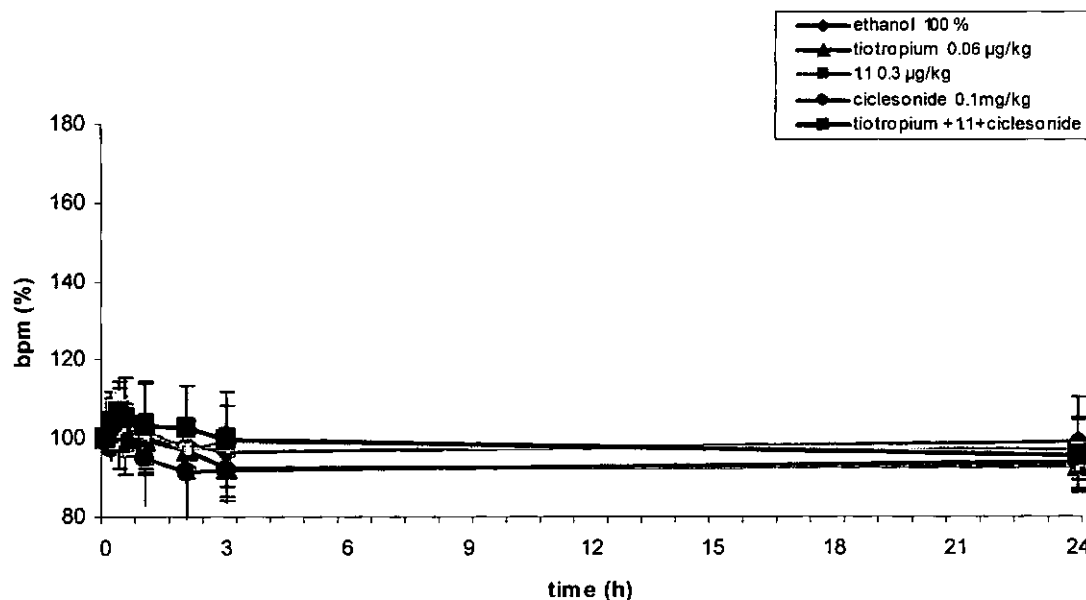
Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

356



Bronchoprotection of the combination between 1a, tiotropium and ciclesonide against acetylcholine-induced bronchospasm in anaesthetized dogs.



Effect of the triple combination: tiotropium bromide + 1a + ciclesonide on heart rate for 24h in dogs

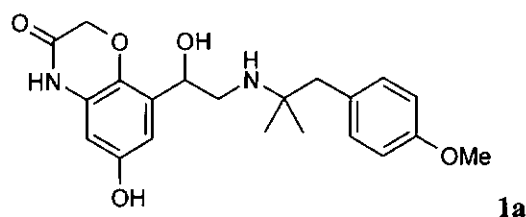
Example 1a + ciclesonide Bronchoconstriction Dog 3 + 24 hours

Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

352

Example 1a + tiotropium Bronchoconstriction Dog 24 hours



Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

Anaesthesia and Preparation

Dogs are anaesthetized repeatedly for measuring lung function 10 min, 30 min, 6 h, 12 h and 24 hours after administration of the test compound. In the meantime the dogs are allowed to wake up. Anaesthesia is induced by intravenous bolus injection of 10 mg/kg propofol followed by an intravenous infusion of 30 mg/kg/h propofol into the cephalic vein. The dogs are intubated and then ventilated with volume-controlled pressure with a mixture of room air and oxygen (3:1) using a Siemens respirator at a rate of 15 strokes per minute. Optimal ventilation is assured by regular measurement of acid-base status and oxygen saturation in the blood. The contralateral cephalic vein is prepared for acetylcholine (ACh) injections. Adhesive electrodes are placed onto the locally shaved skin of the four legs and are used for ECG recording the limb leads for evaluation of heart rate.

Transpulmonary pressure is monitored by means of a differential pressure transducer (Sensortechnics GmbH, Puchheim, Germany) using a catheter connected with the endotracheal tube. A Fleisch-tube type 1 (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March Hugstetten, Germany) is connected to the endotracheal tube for pneumotachographic measurement of respiratory flow. Body temperature is maintained at 37-38°C by means of a heating bed.

Blood Assays

Blood gas and oxygen status as well as the concentrations of sodium, potassium, calcium, chloride, glucose and lactate in heparinized arterial blood samples are assayed with an ABL 605 analyzer (Radiometer Copenhagen, Denmark).

Experimental Protocol

A control period of 30 min follows the completion of the instrumentation. Acetylcholine is repeatedly injected at a dose of 10 µg/kg for the induction of transient bronchospasm (approx. 30 % increase in bronchial resistance) at times: -45 min, -30 min, -15 min, 10 min, 30 min, 6 h, 12 h and 24 h after the initial treatment. Cardiovascular parameters are evaluated at the same times immediately before induction of bronchospasm. At the end of the experiment, dogs wake up and will be reused after a washout period of at least 4 weeks.

Drugs

The compound is dissolved in water for injection. According to the stability of the compound in solution, a stock solution can be prepared and reused the whole week. Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany). Propofol (Propofol-Lipuro 2 %) is from B Braun

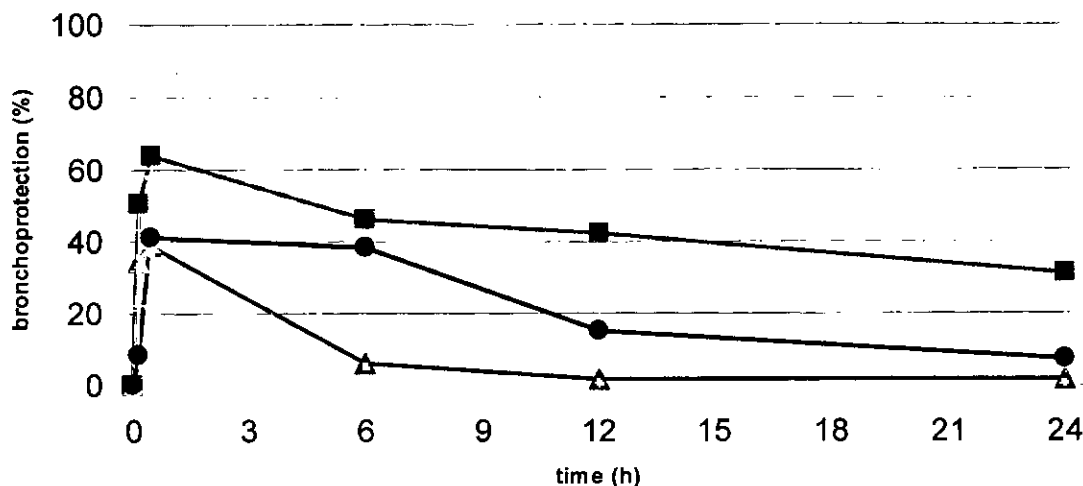
Melsungen AG, (D-34209 Melsungen, Germany). Propranololhydrochlorid (Obsidan) is from Alpharma-Isis GmbH & Co. KG (D-40764 Langenfeld, Germany). Tiotropium bromide and **1a** were synthesized by the Department of Chemical Development of Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG.

Results

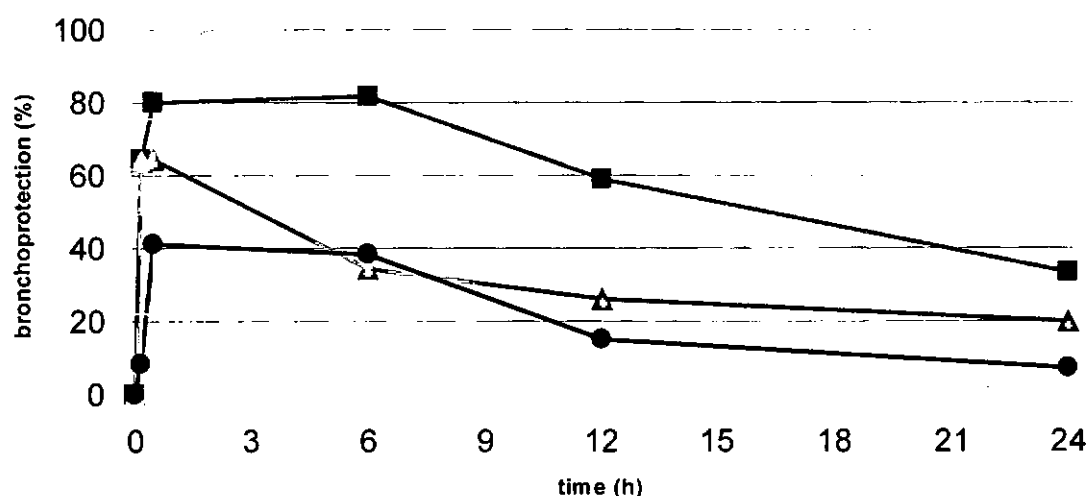
The time-course of the inhibitory effect of **1a** in combination with tiotropium bromide on acetylcholine-induced bronchoconstriction over 24 hours after single administration was investigated in comparison to the respective monotherapies. Aim of the study was to investigate potential synergistic effects of combined administration of tiotropium and **1a** in a model of ACh-induced bronchoconstriction in dogs over 24 hours. In order to evaluate synergistic effects, doses of both drugs inducing 40-50 % bronchoprotection were used, thus an additive effect of the combinations could be measured.

Dogs received **1a** (0.3 µg/kg or 0.6 µg/kg) or tiotropium bromide (0.1 µg/kg) or combinations of both drugs by inhalation. The following parameters were measured: transpulmonary pressure, pulmonary resistance and heart rate. Measurements were made at five different time points (10 min, 30 min, 6 h, 12 h, and 24 h post administration) in the same animal under a short-term anaesthesia using propofol. At each time point bronchoconstriction was induced by an intravenous injection of 10 µg/kg acetylcholine (= ACh-challenge). Additionally, blood levels of potassium, glucose and lactate as well as heart rate were measured.

The combined administration of tiotropium and **1a** resulted in a clearly synergistic bronchoprotection in this model. In particular at the lower dose of 0.3 µg/kg **1a** this effect appears to be significantly higher than the summarized values of the respective mono-therapies. This is quite obvious 12 and 24 hours after inhalation of the test compounds. No relevant side effects were observed with regard to blood levels of potassium, glucose and lactate after combined administrations of tiotropium and **1a**. Relevant effects on heart rate were not observed in the combinations, either. Due to synergistic bronchoprotective effects, the combination of the long acting anticholinergic tiotropium and the long acting beta 2 agonist appears to be a useful therapy option for patients suffering obstructive airway diseases.



Bronchoprotection of the combination between **1a (0.3 µg/kg) and tiotropium (0.1 µg/kg) against acetylcholine-induced bronchospasm in anaesthetized dogs (square: **1a** + tiotropium, circle: tiotropium, triangle: **1a**).**



Bronchoprotection of the combination between 1a (0.6 µg/kg) and tiotropium (0.1 µg/kg) against acetylcholine-induced bronchospasm in anaesthetized dogs (square: 1a + tiotropium, circle: tiotropium, triangle: 1a).

Example 1a + tiotropium + ciclesonide Bronchoconstriction Dog 3 + 24 hours

Animals

Male and female Beagle dogs with a body weight ranging from 10 – 14 kg are obtained from the in-house breeding station. The animals are kept in the kennel of the local animal house, fasted overnight before the experiment, but have free access to drinking water.

Anaesthesia and Preparation

Anaesthesia is induced by intravenous bolus injection of 10 mg/kg propofol followed by an intravenous infusion of 30 mg/kg/h propofol into the cephalic vein. The dogs are intubated and then ventilated with volume-controlled pressure with a mixture of room air and oxygen (3:1) using a Siemens respirator at a rate of 15 strokes per minute. Optimal ventilation is assured by regular measurement of acid-base status and oxygen saturation in the blood. The contralateral cephalic vein is prepared for acetylcholine (ACh) injections. Adhesive electrodes are placed onto the locally shaved skin of the four legs and are used for ECG recording the limb leads for evaluation of heart rate.

Transpulmonary pressure is monitored by means of a differential pressure transducer (Sensortechnics GmbH, Puchheim, Germany) using a catheter connected with the endotracheal tube. A Fleisch-tube type 1 (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March Hugstetten, Germany) is connected to the endotracheal tube for pneumotachographic measurement of respiratory flow. Body temperature is maintained at 37-38°C by means of a heating bed.

Experimental Protocol

A control period of 30 min follows the completion of the instrumentation. Thereafter, a first inhalative treatment is performed followed by an observation interval of 3 hours. Acetylcholine is repeatedly injected at a dose of 10 µg/kg for the induction of transient bronchospasm (approx. 30 % increase in bronchial

32
35

resistance) at times: -45, -30, -15, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes after the initial treatment. Cardiovascular parameters are evaluated at the same times immediately before induction of bronchospasm. bronchoprotection of the compound is also assessed over 24 hours. Dogs are allowed to wake up after the 3 hour study and are anaesthetized 20 hours afterwards (i.e. 23 hours after drug administration) for measurement of the 24 hour value (as described above). At the end of the experiment, dogs wake up and will be reused after a washout period of at least 4 weeks.

Drugs

Compounds are dissolved in 100 % ethanol at concentrations permitting their administration in 5 actuations of 10 μ l (each actuation) with the use of a soft mist inhaler. Compounds given as combination are also dissolved in the same solution of 100 % ethanol and administered in 5 actuations of 10 μ l. Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany). Propofol (Propofol-Lipuro 2 %) is from B Braun Melsungen AG, (D-34209 Melsungen, Germany). Tiotropium bromide, **1a** and ciclesonid were synthesized by the Department of Chemical Development of Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG.

Result

The time-course of the inhibitory effect of tiotropium bromide in combination with **1a** and ciclesonide on acetylcholine-induced bronchoconstriction over 24 hours after single administration was investigated in comparison to the respective mono-therapies. The aim of the study was to investigate potential synergistic effects of combined administration of tiotropium bromide with **1a** and ciclesonide in a model of ACh-induced bronchoconstriction in the dog over 24 hours. In order to evaluate synergistic effects, doses of both tiotropium bromide and **1a** were chosen to reach a maximal of 50 % bronchoprotection. ciclesonide was not known to display any bronchoprotection. Thus an additive effect of the combinations could be measured.

Each compound or vehicle was administered inhaled as mono-therapy: tiotropium bromide at 0.06 μ g/kg, **1a** at 0.3 μ g/kg and ciclesonide at 0.1 mg/kg. The triple combination was then tested by inhalation. The following parameters were measured: transpulmonary pressure, pulmonary resistance and heart rate. Measurements were made at different time points (-45, -30, -15, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes) after the initial treatment, in the same animal under anesthesia using propofol. bronchoprotection of the compound was also assessed 24 hours after drug administration. Dogs are allowed to wake up after the 3 hour study and were anaesthetized 20 hours afterwards (i.e. 23 hours after drug administration) for measurement of the 24 hour value. At each time point, bronchoconstriction was induced by an intravenous injection of 10 μ g/kg acetylcholine (= ACh-challenge). Additionally heart rate was measured.

Tiotropium bromide at 0.06 μ g/kg displayed bronchoprotection with a slow onset of action and reached, one hour after its administration, a maximal effect of 35 ± 19 % which remained stable over 3 hours. At the end of the study, tiotropium bromide still retained a bronchoprotection of 12 ± 7 %.

1a applied at 0.3 μ g/kg displayed bronchoprotection with a fast onset of action and a maximal effect of 48 ± 11 % within the first 10 minutes after its administration. Then its activity decreased rapidly to 7 ± 10 % at three hours and to 4 ± 6 % at 24 hours. Ciclesonide applied at 0.1 mg/kg only induced slight bronchoprotection of 5 ± 10 %, 3 hours after drug inhalation which remained constant over 24 hours.

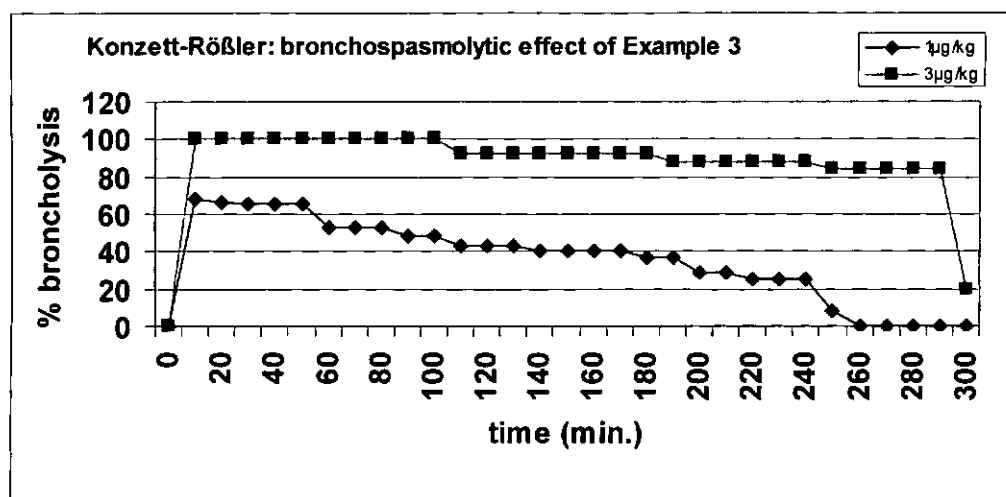
Compared to the efficacy of each mono-therapy, the triple combination of submaximal doses of tiotropium bromide (0.06 μ g/kg) with **1a** (0.3 μ g/kg) and ciclesonide (0.1 mg/kg) resulted in an unexpected more-than-additive bronchoprotection of 72 ± 5 % at 3 hours and of 45 ± 17 % after 24 hours.

The combined administration of tiotropium bromide with **1a** and ciclesonide resulted in a clearly synergistic bronchoprotection in this model. This is quite obvious at 3 and 24 hours after inhalation of the test compounds.

364

(figure A1). Therefore, we can conclude that this compound has the desired profile of a long acting betamimetic. This means that **1a** is a potent and selective agonists of the β_2 receptor and shows bronchodilatory activity in an animal model of acetylcholine-induced bronchoconstriction.

Figure A2.1: Bronchoprotection in guinea pigs. Effect of **1a** (here Example 3) on acetylcholine-induced bronchoconstriction in anesthetized guinea pigs. Broncholysis is expressed as a percentage of inhibition of the increase in overflow induced by acetylcholine before drug inhalation. After drug administration, acetylcholine is injected i.v. every 10 minutes for 5 h. Each value represents the mean value of two experiments.



Description of the Konzett-Rößler model

Animals

Male and female Dunkin-Harley guinea pigs are obtained from the Experimental Animal Breeding Centre of Harlan Winkelmann (Germany). After fasting overnight, but with free access to drinking water, animals with body weight of 400-500g are used.

Anesthesia And Preparation

Anesthesia is induced by intraperitoneal injection of 50 mg/kg pentobarbital. Anesthesia is prolonged by intravenous infusion of pentobarbital (15 mg/kg/h) via the jugular vein.

A tracheal cannula is introduced after tracheotomy for artificial ventilation. The internal jugular vein is cannulated for acetylcholine injection.

Instrumentation

Bronchospasm is recorded with a modified version of the method of Konzett-Rößler described by Walland et al, 1997. The animals are ventilated by means of a piston pump (starling ventilator, Hugo Sachs Elektronik, Germany) at a stroke volume of 1ml/100g body weight and at a rate of 60 strokes per min. The tubing which connected the tracheal cannula with the ventilator is provided with a branch leading to the bronchospasm transducer (bronchospasm transducer 7020, Ugo Basile, Italy) The air flow measurement is based on the hot wire anemometer principle. Any air flow will reduce the temperature of the wire, thereby decreasing its resistance in proportion of the flow. As the wire element is one arm of a Weaststone bridge, variation in resistance generate a proportional voltage output which feeds the amplifier/recording system (Notocord-hem, Notocord, France).

366
365

Blood pressure and heart rate are monitored from a carotid artery in order to check the anesthesia and the variability of the preparation.

Experimental Protocol

30 minutes after the beginning of air flow and blood pressure measurements, acetylcholine is injected every 10 minutes in order to get transient and reliable bronchospasm. Bronchospasms are recorded as overflow (in ml). Intensity of overflow recorded, has to be included between 1 and 2 ml in order to have a standard response for all animals. That means, at the beginning of the study, we have to find the appropriate dose of acetylcholine (usually, between 8 and 12 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) in order to get the right dose which induce an overflow of about 1 to 2ml. After three stable acetylcholine bronchospasms, the long acting β_2 -agonist is administrated via the tracheal cannula using a soft mist inhaler. This administration is followed by a recording period for 5 hours where acetylcholine is injected every 10 minutes. 4 groups of animals are used including a negative control group (vehicle), a positive control group (Formoterol: 1 $\mu\text{g/kg}$) and two doses of the test compound (range of doses: 0.1 to 10 $\mu\text{g/kg}$ inhaled). Each group comprises 2 guinea-pigs. At the end of the experiment, animals are euthanized by an overdose of pentobarbital (100 mg/kg i.v.).

Intravenous injection of acetylcholine in basal conditions induces a bronchoconstriction characterized by an increase in overflow. Bronchoprotection of the drug (i.e. inhibition of acetylcholine bronchoconstrictor response) is expressed as a percentage of inhibition of the increase in overflow induced by acetylcholine preceding drug inhalation. After drug administration, acetylcholine is injected intravenously every 10 minutes for 5 h.

Compounds

The compound are dissolved in physiological saline or in a mixture of distilled water and ethanol (40/60, v/v) at concentrations permitting administrations of 0.1 - 10 $\mu\text{g/kg}$ per actuation (10 μl) of the soft mist inhaler. According to the stability of the compound in solution, a stock solution of 3mg/10ml or 10mg/10ml can be prepared and reused the whole week. This stock solution allows to test the compound at 0,1 $\mu\text{g/kg}$ (dilution 1/60), 0,3 $\mu\text{g/kg}$ (dilution: 1/20), 1 $\mu\text{g/kg}$ (dilution: 1/6) and 3 $\mu\text{g/kg}$ (dilution: $\frac{1}{2}$) or 10 $\mu\text{g/kg}$ with 2 animals per group.

Acetylcholine (Acetylcholine ophthalmicum Dispers) is from Dispersa GmbH (Germering, Germany). Pentobarbitone (Narcoren®) is from Rhone Merieux GmbH, (88471 Laupheim, Germany). Formoterol fumarate obtained from Boehringer Ingelheim Pharma KG is dissolved in a mixture of distilled water and ethanol (40/60, v/v).

Data Reporting

Bronchoprotection is expressed as a percentage of inhibition of the increase in overflow induced by acetylcholine before drug inhalation. The fully effective dose (FED), which can be used as a marker for the potency of a test compound is reported as the lowest dose (in $\mu\text{g/kg}$) resulting in a complete bronchoprotection

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 37,639
FECHA : MAYO 10 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527310	10/05/2010	61,440,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
	TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO : 09155-891-053-3.

5	Reichelt, Republca Federal de Alemania	Christoph LUSTENBERGER Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen, Republca Federal de Alemania
Inventar No. PCT/EP2003/012585		Fecha: 11 de Noviembre de 2003
Inventar No. WO 2004/045618 A2		Fecha: 3 de Junio de 2004

A

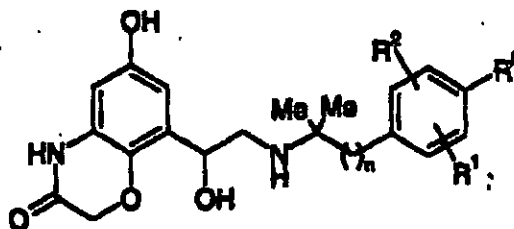
3/59
358

6 Título (54) <u>NUEV MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD</u> <u>PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/538</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>DE</u>	<u>15 de Noviembre de 2002</u>	<u>102 53 282.6</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>05 - 38.860</u> Fecha: <u>26 de Mayo de 2005</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.			
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.			
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒ Poderes, si fuere el caso.			
☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐ Declaraciones.			
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12			
☐ 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.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

427
378
369

NUOVO MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PUL-
MONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La presente invención se refiere al uso de compuestos
5 de la fórmula general 1



en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significa-
dos mencionados en las reivindicaciones y en la descrip-
ción, para la preparación de un medicamento para el trata-
10 miento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica
(= COPD = chronic obstructive pulmonary disease)), así como
a nuevos compuestos de la fórmula general 1 y a procedi-
mientos para su elaboración.

15 Antecedentes de la invención

Los beta-miméticos (sustancias β -adrenérgicas) son co-
nocidos del estado de la técnica. En este sentido, se puede
remitir, por ejemplo, a la publicación del documento US
4.460.581, que propone beta-miméticos en el tratamiento de
20 diversas enfermedades.

Para el tratamiento medicamentoso de enfermedades re-
sulta, con frecuencia, deseable poner a disposición medica-
mentos con una prolongada duración de acción. De esta f r-
ma, se puede garantizar, por lo general, que se alcanzan
25 las concentraciones del principio activo en el organismo
necesarias para obtener el efecto terapéutico durante un
espacio de tiempo más prolongado, sin tener que proceder a
frecuentes tomas repetidas del medicamento. Además, la ad-
ministración de un principio activo en intervalos de tiempo
30 más espaciados contribuye, en gran medida, al bienestar del
paciente.

128 371 370

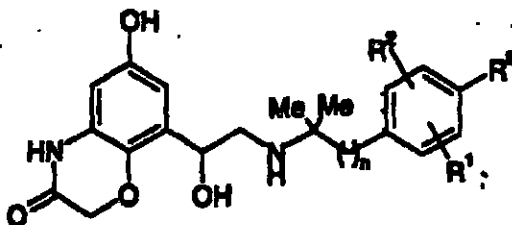
Especialmente deseable es la puesta a disposición de un medicamento que se pueda administrar una sola vez al día (dosis única) con buenos resultados terapéuticos. Una única administración diaria tiene la ventaja de que el paciente se puede acostumbrar de manera relativamente rápida a la toma regular del medicamento a determinadas horas del día.

Por consiguiente, es objeto de la presente invención poner a disposición beta-miméticos que, por una parte, generen un beneficio terapéutico en el tratamiento de la EPOC y que, además, se distingan por una prolongada duración de acción y, por lo tanto, puedan aplicarse en la preparación de medicamentos con una eficacia más prolongada. Es objeto, en especial, de la presente invención poner a punto beta-miméticos que, debido a su prolongada eficacia, se puedan utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la EPOC que se pueda administrar una vez al día. Además de los objetos anteriormente mencionados, un objetivo adicional de la presente invención es preparar beta-miméticos que no sólo sean extraordinariamente potentes, sino que se distingan, además, por una elevada selectividad frente al adrenoceptor β_2 .

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los objetos anteriormente mencionados se pueden resolver mediante los compuestos de la fórmula general 1.

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula general 1



en la que significan
n 1 ó 2,

dos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

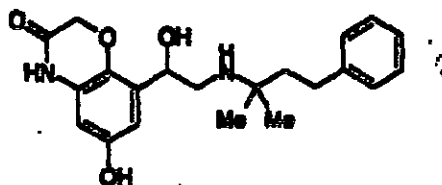
En los compuestos de la fórmula 1, los restos R^1 y R^2 , siempre que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos respectivamente en posición orto o meta en relación con el enlace con el grupo " $-CH_2-$ " bencílico. Cuando ninguno de los restos R^1 y R^2 significa hidrógeno, se prefiere el uso según la invención de aquellos compuestos de la fórmula 1 en los que ambos restos R^1 y R^2 están configurados en orto, o ambos lo están en meta, adquiriendo especial importancia el uso de los compuestos en los que ambos restos R^1 y R^2 tienen configuración orto. En los compuestos de la fórmula 1 en los que uno de los restos R^1 y R^2 no significa hidrógeno, éste puede estar en configuración orto o meta en relación con el enlace con el grupo " $-CH_2-$ " bencílico. En este caso, se prefiere en especial el uso según la invención de aquellos compuestos de la fórmula 1 en los que el resto R^1 o R^2 , que no significa hidrógeno, tiene configuración orto.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula 1 en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos. En este sentido, es especialmente preferido el uso anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula 1 en forma de compuestos enantioméricamente puros, siendo el uso de los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1 de primordial importancia según la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula 1 en forma de sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables, así como, eventualmente, en forma de los solvatos y/o hidratos.

La presente invención se refiere, además, al uso de los compuestos de la fórmula general 1 anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC con una sola toma diaria.

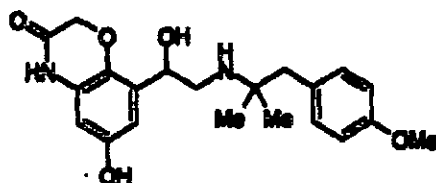
Ejempl 2: 8-(2-[1,1-dimetil-3-fenil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5 El compuesto es conocido por el documento US 4460581.

Los Ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar adicionalmente los nuevos compuestos según la invención. En general, se les debe entender sólo como ejemplos para una extensa explicación de la invención, sin que los mismos limiten los objetos descritos a modo de ejemplo a continuación.

15 Ejemplo 3: 6-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 8-(2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 A una solución de 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)-etilamina en 100 ml de etanol se agregan a 70°C 7,5 g de glioxalhidrato de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona) y se agita durante 15 minutos. A continuación, se agrega en el plazo de 30 minutos a 10 hasta 20°C 1 g de borohidruro sódico. Se agita durante una hora, se mezcla con 10 ml de acetona y se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de acetato etílico, se lava con agua, se seca con sulfato só-

374
373

- Ejemplo 30:** 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 5 **Ejemplo 31:** 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- Ejemplo 32:** 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 10 **Ejemplo 33:** 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 15 **Ejemplo 34:** 8-{2-[2-(3 metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;
- 20 **Ejemplo 35:** 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona.

25 Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar, de acuerdo con la invención, solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula 1 según la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar también en combinación con otros principios activos farmacológicos.

30 En este caso, se trata en especial de anticolinérgicos, eventualmente otros beta-miméticos, anti-alérgicos, inhibidores de la PDE IV, antagonistas del PAF, antagonistas de leucotrienos y corticosteroides, así como combinaciones de dichos principios activos.

35 Como ejemplos preferidos de anticolinérgicos cabe citar sales de ipratropio, oxitropio y tiotropio. Las combinaciones de medicamentos que contienen, además de los com-

192 325
374

puestos de la fórmula 1 según la invención, las sales anteriormente mencionadas, contienen preferentemente sales de ipratropio, oxitropio o tiotropio en las que el anión se selecciona del grupo formado por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metano-sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato, eventualmente en forma de uno de sus solvatos o hidratos.

En el marco de la presente invención, se entiende por corticosteroides, que eventualmente se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula 1, compuestos seleccionados del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida y dexametasona. Eventualmente, en el marco de la presente solicitud de patente, se utiliza en lugar de la designación corticosteroide, la expresión esteroide. En el marco de la presente invención, una referencia a esteroides incluye la referencia a sales o derivados que se pueden formar a partir de los esteroides. Como posibles sales o derivados se citan, por ejemplo: sales sódicas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, di-hidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o fu-roatos. Eventualmente, los corticosteroides pueden estar en forma de sus hidratos.

En el marco de la presente invención se entiende por agonistas de la dopamina, que eventualmente se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula 1, compuestos seleccionados del grupo formado por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroerocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y vioxano. Una referencia a los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables eventualmente existentes y, eventualmente, a sus hidratos. Entre las sales por adición de ácidos, fisiológicamente tolerables, que se pueden formar a partir de los agonistas de la dopamina anteriormente

176
275
375

En caso de utilización oral, los comprimidos pueden contener, evidentemente, además de los mencionados vehículos, aditivos tales como, por ejemplo, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos suplementos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatinas y similares. Adicionalmente, se pueden co-utilizar en el proceso de fabricación de comprimidos lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato sódico y talco. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activos se pueden mezclar, además de con los coadyuvantes anteriormente mencionados, con sustancias mejoradoras del sabor o colorantes.

En la administración de los compuestos de la fórmula 1 para el tratamiento de la EPOC se utilizan, de forma especialmente preferida, formas de administración o formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación. Como formas de administración inhalables se toman en consideración polvo para inhalación, aerosoles dosificadores que contienen un gas propelente o soluciones de inhalación libres de gases propelentes. En el marco de la presente invención, la expresión soluciones de inhalación libres de gases propelentes comprende también concentrados o soluciones para inhalación estériles, listas para su uso. Las formas de administración utilizables en el contexto de la presente invención se describen de manera detallada en la sección siguiente de la descripción.

Los polvos para inhalación utilizables según la invención pueden contener los compuestos de la fórmula 1 solos o mezclados con coadyuvantes adecuados y fisiológicamente inocuos. Si contienen los principios activos 1 mezclados con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la obtención de este polvo para inhalación según la invención se pueden usar los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo,

172 377
376

cloruro sódico, carbonato cálcico), mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Preferentemente, se utilizan mono- y disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa y glucosa en especial, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos.

- 5 En el contexto de la invención, se prefiere especialmente la lactosa, muy en especial lactosa monohidrato, como coadyuvante. Los coadyuvantes en el polvo para inhalación según la invención tienen un tamaño medio de partícula máximo de hasta 250 μm , preferentemente, entre 10 y 150 μm y, de forma especialmente preferida, de entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede resultar conveniente mezclar los coadyuvantes anteriormente mencionados con fracciones más finas de coadyuvantes, con un tamaño medio de partícula de 1 hasta 9 μm . Estos coadyuvantes más finos, mencionados en último lugar, se seleccionan también del grupo anteriormente mencionado de coadyuvantes utilizables. Por último, para la preparación del polvo para inhalación según la invención, se mezcla el principio activo 1 micronizado, preferentemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 hasta 10 μm y, de forma especialmente preferida, de 1 a 5 μm , con la mezcla de coadyuvantes. Los procedimientos para la fabricación del polvo para inhalación según la invención, por tritutación y micronización, así como por la mezcla final de los componentes, son conocidos por el estado de la técnica.

- 25 Los polvos para inhalación según la invención se pueden administrar mediante inhaladores conocidos por el estado de la técnica.

- Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes pueden contener el compuesto de la fórmula 1 disuelto en el gas propelente o en forma dispersa. En este caso, los compuestos 1 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración común, en donde los dos compuestos 1 contenidos pueden estar disueltos, dispersos o, respectivamente, sólo un componente disuelto y el otro, disperso.

128 378
377

Los gases propelentes utilizables en la fabricación de los aerosoles de inhalación son conocidos por el estado de la técnica. Gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo compuesto por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes anteriormente mencionados se pueden utilizar solos o en mezclas de los mismos. Gases propelentes especialmente preferidos son derivados de alcano halogenados, seleccionados de TGI34a y TG227 y sus mezclas.

Los aerosoles que contienen gases propelentes pueden contener, adicionalmente, otros componentes tales como co-solventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes, así como agentes para ajustar el valor de pH. Todos estos componentes son conocidos por el estado de la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases pr pelentes anteriormente mencionados se pueden administrar por medio de inhaladores (MDIs = metered dose inhalers = inhaladores de dosis medidas) conocidos por el estado de la técnica.

Adicionalmente, la administración de los principios activos 1 según la invención se puede efectuar en forma de soluciones para inhalación y suspensiones para inhalación libres de gases propelentes. Como disolventes se toman en consideración, en este caso, soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente, soluciones etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o ser una mezcla de agua y etanol. La parte relativa de etanol frente a agua no está limitada, si bien se prefiere que el límite máximo sea de hasta 70 por ciento en volumen, en especial de hasta 60 por ciento en volumen y, de forma especialmente preferida, de hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes porcentajes en volumen se completan con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos 1 se ajustan con ácidos adecuados a un valor de pH de 2 hasta 7, preferentemente,

378

379

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

ASUNTO	Radicación	06106509
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	411
	Oficio	016
	Folios	10516

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP2005/004073		
Fecha de Presentación Internal.	Abril 18 de 2005.		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 133 a 241 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 242 a 261 como se radicó inicialmente.
Folios: 348 a 349 2010/05/18.
- 1.3. Prioridad: Abril 22 de 2004, DE, 102004019540.4
Noviembre 3 de 2004, DE, 102004052987.6
Febrero 07 de 2005, EP, 05002496.7
- 1.4 Respuesta del solicitante Folios: 340 a 366.

2. Objeto de la invención

Titulo de la invención: **COMBINACIONES FARMACOLOGICAS QUE CONTIENEN BENZOXAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS.**

Problema Técnico Planteado: Necesidad de Combinaciones de compuestos para tratar enfermedades de las vías respiratorias (Título: folio 133).

Solución: Combinaciones de acuerdo a la reivindicación 1 y sus dependientes 2-13 (folios 348-349).

IPC: A61K31/538.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, menciona las expresiones: "además de un compuesto de formula (1a)" y "contienen al menos uno o varios principios activos 2, seleccionados de las clases de anticolinérgicos 2a y esteroides 2c". Dichas expresiones no definen de manera concisa cual es la combinación que se desea proteger, lo cual tampoco permite definir el alcance de la materia a proteger.

Cuando en la reivindicación 1, se menciona la expresión "Combinaciones farmacéuticas" se observa que hay ambigüedad en esta, ya que no se puede determinar claramente la materia que se pretende proteger. Se recuerda que para que exista claridad y concisión en una reivindicación, una composición por cada uno de los componentes que la constituyen.

La expresión "Combinaciones farmacéuticas" no es concisa ya que, en esta reivindicación podría interpretarse de dos maneras:

- Como una composición que contenga los dos principios activos: 1-un compuesto de formula (1a) y 2- uno o varios principios activos 2, seleccionados de las clases de anticolinérgicos 2a y esteroides 2c (folio 196, pg 64, líneas 23-25).

- Como dos composiciones de acuerdo a lo que se puede observar en (folio 196, pg 64, líneas 25-29) en donde se menciona que los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación en aplicaciones separadas de ambos principios activos en formas de administración separadas. Cuando se aplican los principios activos 1 y 2a y 2c en formas de administración separadas, esta aplicación separada puede realizarse simultáneamente o escalonada en el tiempo, es decir, de forma sucesiva"; lo cual va dirigido a la forma de administración, o método de tratamiento.

Las reivindicaciones dependientes de la 1, también adolecen de la misma falta de concisión. Se debe tomar en cuenta la falta de concisión de la reivindicación 1 y sus dependientes, por lo cual se ve afectado todo el capítulo reivindicatorio.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La reivindicación 1, reclama combinaciones, que contienen como otro principio activo 2 uno ó varios compuestos que están seleccionados de las clases de: anticolinérgicos, 2a y esteroides, 2c.

Se observa que pueden existir más de un grupo inventivo, por el gran número de combinaciones posibles, entre el compuesto de formula (1a) y uno ó varios compuestos seleccionados de las clases 2a y 2c.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Abril 22 de 2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

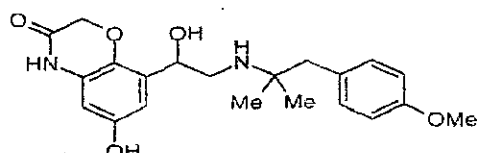
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D3	CO05057641	Nuevo medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Fecha de radicación 2005/06/14 Fecha de prioridad Noviembre 15 de 2002

D3 (folios: 368-378)

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

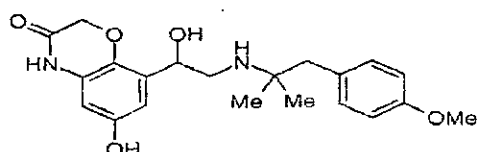
6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1, se refiere a combinaciones farmacéuticas que además de un compuesto de la fórmula (1a),



contienen uno o varios principios activos 2, seleccionados de las clases de anticolinérgicos, en donde los anticolinérgicos (2a) se seleccionan del grupo compuesto por: sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de tiotropio y en donde los esteroides se seleccionan del grupo compuesto por: flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, refleponida, dexametasona; eventualmente en forma de sus sales o derivados e hidratos.

D3, divulga el compuesto (ejemplo 3, folio 373, pg 16), que es el mismo compuesto de formula 1a,



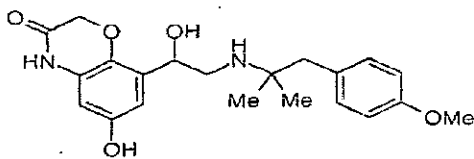
sus isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros, y racematos, sales de adición acida e hidratos (folio 372, pg 5); el cual puede estar combinado con uno o varios principios activos 2, seleccionados de las clases de anticolinérgicos,

en donde los anticolinérgicos (2a) se seleccionan del grupo compuesto por: sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de tiotropio (folio 374-375, pgs 45-46) y en donde los esteroides se seleccionan del grupo compuesto por: flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, refleponida, dexametasona, eventualmente en forma de sus sales o derivados e hidratos (folio 375, pg 46); así como también divulga combinaciones de dichos principios activos (folio 374, pg 45), las cuales se pueden administrar por polvos para inhalación con gas propelente y soluciones de inhalación libre de gas propelente (folio 376, pg 50).

Los polvos para inhalación con gas propelente pueden contener coadyuvantes fisiológicamente inocuos, (folio 376, pg 50) en donde el principio activo puede estar en forma disuelta o dispersa en el gas (folio 377, pg51); entre dichos gases están: n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano, TG134a y TG227 y sus mezclas (folio 378, pg 52). Además las disoluciones sin gas propelente se pueden administrar usando como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y aetanol (folio 378, pg 52).

Las características esenciales de la reivindicación 1, es decir:

Combinaciones farmacéuticas, que además de un compuesto de la fórmula (1a),



contiene uno o varios principios activos 2, seleccionados de las clases de anticolinérgicos, en donde los anticolinérgicos (2a) se seleccionan del grupo compuesto por: sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de tiotropio y en donde los esteroides se seleccionan del grupo compuesto por: flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, refleponida, dexametasona; eventualmente en forma de sus sales o derivados e hidratos, ya se divulgan en D3.

Por lo cual, la presente reivindicación, no se considera nueva, como tampoco sus dependientes 2-13.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	CO05057641	1-13	Novedad

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Respecto a las objeciones de claridad y concisión, hechas en el primer artículo 45, el solicitante responde con un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual afirma que subsana tales objeciones, así como también con este nuevo capítulo queda subsanada la falta de Unidad de Invención.

Se aclara que revisado el nuevo capítulo reivindicatorio se observa que aunque el solicitante hace una restricción del compuesto de fórmula (I) a el compuesto específico (ejemplo 1.1, de la descripción), dichas objeciones persisten, como se muestra en 3.1 (del presente concepto). En cuanto a la falta de unidad de invención, también persiste, en el nuevo capítulo reivindicatorio.

-El solicitante afirma que los documentos D1 y D2, no afectan la Novedad y Nivel Inventivo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara que, en este nuevo análisis de patentabilidad no se tomaron los dos documentos citados (D1 y D2), como se muestra en el numeral 6.1 del presente concepto.

-El solicitante presenta unos resultados de actividad de compuestos por separado, (tabla 1).

Lo anterior no sustenta las combinaciones reclamadas (objeto de la presente solicitud).

-Así mismo, el solicitante, presenta ensayos de composiciones: 1) compuesto de fórmula (1a) con bromuro de tiotropio, 2) compuesto de fórmula (1a) con ciclesonida y 3) compuesto de fórmula (1a) con bromuro de tiotropio y ciclesonida.

Se aclara que en el presente concepto se realizó un nuevo análisis de patentabilidad, en el cual se afectó el nuevo capítulo reivindicatorio por falta de novedad, como consecuencia no procede un análisis de nivel inventivo, por lo tanto los ensayos mencionados, no se tomaran en cuenta.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.2524

EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078