

1-165
162

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-113683- -00006-0000

Fecha: 2010-10-04 17:14:39 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Re: Expediente N° 06-113.683

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMBINACION DE GLICOPIRROLATO Y (R)-5-[2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL]- 8-HIDROXI-1H-QUINOLIN-2-ONA MALEATO (INDACATEROL MALEATO)"

Solicitante: NOVARTIS AG

N. Ref.: P2006/000216

RESPUESTA AL OFICIO No.8816, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 242
DE FECHA 9 DE JULIO DE 2010
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado mediante mi memorial de fecha 09 de febrero de 2007, en respuesta al examen de forma expedido por ese Despacho.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprende 11 reivindicaciones que reclaman exclusivamente la composición que comprende: (A) Glicopirrolato y (B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. De hecho, constituye una franca limitación de la materia originalmente pretendida.

2. a- El Examinador argumenta que el título de la solicitud no define apropiadamente la invención.

b- Atendiendo la observación del Examinador el título de la solicitud ha sido modificado:

“COMBINACION DE GLICOPIRROLATO Y (R)-5-[2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL]- 8-HIDROXI-1H-QUINOLIN-2-ONA MALEATO (INDACATEROL MALEATO)”.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 14 a 17 no son patentables porque reclaman usos y métodos de tratamiento.

Adicionalmente, el Examinador anota que las Reivindicaciones 1 y 19, que hacían referencia a la administración secuencial o simultánea de algunos medicamentos, son entendidas como reivindicaciones de métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 14 a 17 y 19 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Adicionalmente, toda referencia a administración secuencial o simultánea de los ingredientes activos ha sido eliminada de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones no son claras puesto que reivindican un número ilimitado de combinaciones de ingredientes activos. Particularmente, el Examinador señala que las reivindicaciones hacen referencia a una “sustancia fármaco” (Reivindicación 8) que puede incluir un sinnúmero de compuestos diferentes. El Examinador requiere que restrinjan las reivindicaciones únicamente a las combinaciones que presentan efectos mejorados.

El Examinador también señala que la Reivindicación 2 no es concisa porque reclama la misma materia contenida en la Reivindicación 1.

3-15
164

Adicionalmente, el Examinador objeta la Reivindicación 11 argumentando que una composición no puede definirse en términos de su tamaño de partícula.

Finalmente el Examinador argumenta que la Reivindicación 18 que reclama un kit y falta al principio de unidad de invención.

b- En primer lugar, respecto a las Reivindicaciones 2, 8, 11 y 18, me permito señalar que las mismas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

En cuanto a la amplitud de las reivindicaciones, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el Capítulo Reivindicatorio Modificado se limita exclusivamente a composiciones que comprenden la combinación de: (A) Glicopirrolato y (B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (indacaterol maleato), con lo que considero superada cualquier objeción referente a amplitud.

5. a- El Examinador considera que la patente WO00/75114 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 revela agonistas de los receptores beta-adrenérgicos de Formulas I y II, útiles en el tratamiento de EPOC y otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas que proporcionan un efecto de larga duración (una dosis día), que puede adicionalmente ser combinados con agentes antiinflamatorios y broncodilatadores (agentes anticolinérgicos y antimuscarínicos).

Particularmente, el Examinador señala que D1 anticipa la combinación de las Reivindicaciones 1 a 13.

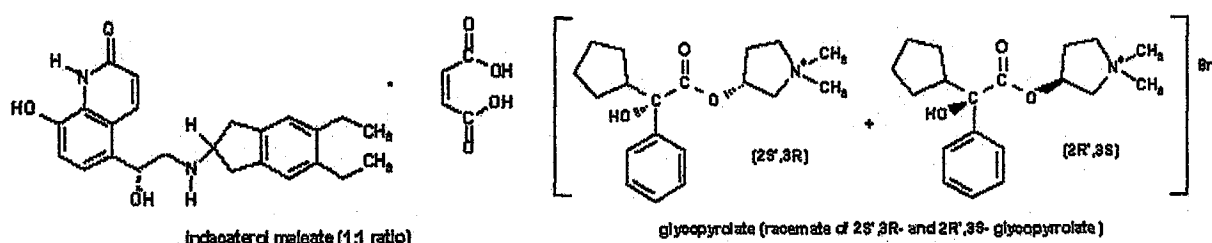
b- i) Me permito subrayar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado ha sido limitado específicamente a la composición que comprende la combinación de Glicopirrolato y (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (Indacaterol maleato).

Así, la presente invención se enfoca en el problema de proporcionar una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento EPOC, que satisfaga las necesidades de los pacientes proporcionando un rápido efecto de larga duración, que evite o minimice el número de dosis diarias requeridas, preferiblemente proporcionando una única dosis diaria. El rápido inicio del efecto es importante para que los pacientes perciban que el medicamento está actuando

158
165

rápidamente y que les permite respirar libremente. La larga duración es importante para que los pacientes maximicen la broncodilatación durante el día, de tal forma que puedan mantenerse activos, o en casos más serios, puedan minimizar los periodos de ausencia de respiración, y que los ayude a dormir durante la noche. La dosis diaria (única) es importante para que los pacientes tomen su medicación cumplidamente.

La presente invención proporciona las anteriores ventajas mediante una formulación farmacéutica que comprende la combinación mencionada anteriormente de A) Glicopirrolato y B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (Indacaterol maleato).



ii) En cuanto al arte previo citado, D1 no revela o sugiere la combinación específica reclamada en la presente solicitud. D1 simplemente revela compuestos de Fórmula I y II, pero no indica un compuesto específico, seleccionado entre todos los cobijados bajo las Formulas I y II, para ser combinado particularmente con glicopirrolato.

En este punto es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que D1, al no revelar la combinación de ingredientes activos específicamente reivindicada, no afecta su novedad.

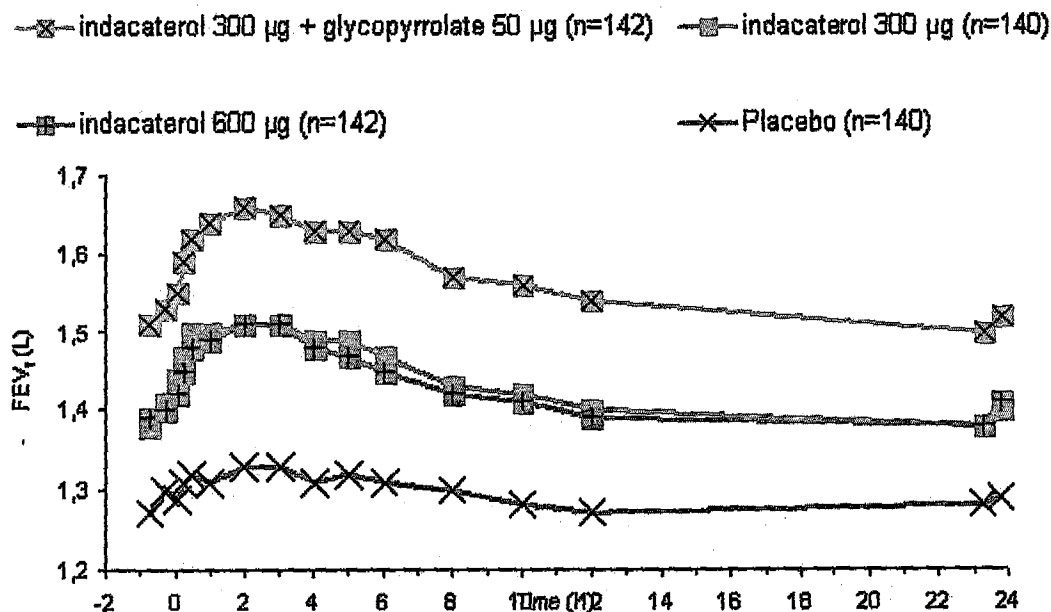
De mantener su posición solicito respetuosamente al Examinador indicar los apartes específicos de D1 que revelan la combinación concreta de A) glicopirrolato (mezcla racémica) y B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (indacaterol).

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

5-169
166

iii) Adicionalmente, considero importante resaltar que la efectividad de la combinación reivindicada se demuestra mediante el incremento en el Volumen Espiratorio Forzado (FEV₁ por sus siglas en inglés) en un segundo, una medida clave del funcionamiento pulmonar, medido después de 7 días tras administración de una dosis diaria única, en comparación con la monoterapia de Indacaterol maleato y placebo. Los resultados obtenidos se presentan en la gráfica a continuación:



Estos resultados fueron obtenidos en un estudio cruzado de 4 periodos de 7 días para determinar la eficacia de la formulación para dosis diaria única de glicopirrolato e indacaterol maleato, en comparación con indacaterol sólo y placebo, en pacientes con EPOC moderado a severo.

iv) En relación con los documentos solicitados por el Examinador en virtud del Artículo 46, me permito señalar que el documento Cidulka et. al., revela el tratamiento con glicopirrolato nebulizado y albuterol nebulizado, de pacientes que presentan una exacerbación aguda de EPOC. El albuterol es un agonista beta 2 usado por muchos años para el tratamiento de asma y es llamado agonista beta de corta acción (SABA, por sus siglas en inglés), puesto que tiene que ser administrado tres a cuatro veces al día para aliviar los síntomas. Por lo tanto, este agente tiende ser usado como un medicamento de rescate para el asma, buscando proporcionar una rápida broncodilatación. Por el contrario, el indacaterol es llamado agonista beta de ultra-larga acción (uLABA por sus siglas en inglés), que es el primer compuesto de este tipo aprobado para uso en Europa.

De otra parte, el artículo Tzelepis et al., revela el tratamiento de pacientes con EPOC empleando glicopirrolato nebulizado y metaproterenol nebulizado. El metaproterenol es un agonista beta usado por muchos años para el tratamiento de asma, y al igual que el albuterol, pertenece al grupo

6-167

de los agonistas beta de corta acción, por lo que tiene que ser administrado de tres a cuatro veces al día para aliviar los síntomas, así, éste es también usado como un medicamento de rescate para el asma.

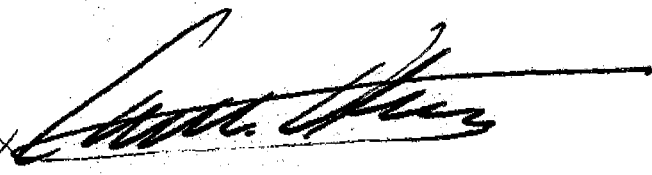
Así las cosas, resulta evidente que la combinación particular reivindicada no se deriva de las enseñanzas de Cidulka o Tzelepis, puesto que dichos documentos motivan expresamente a la persona medianamente versada en la materia a combinar glicopirrolato con agentes tipo SABA, y no revelan o siquiera sugieren la existencia de agonistas tipo uLABA como el indacaterol.

6. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Europa (EP1755590), Australia (AU2005244439), Indonesia (ID0025349), Nueva Zelanda (NZ 550369), Perú (PE005336) y Rusia (RU2388465).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Certificado de Patente Peruano y reivindicaciones concedidas

127
168

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica que comprende:
(A) glicopirrolato y
(B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]- 8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato,
junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición según la Reivindicación 1 donde el glicopirrolato es un racemato.
3. Una composición según la Reivindicación 1 donde el glicopirrolato es un único enantiómero.
4. Una composición según la Reivindicación 3 donde el glicopirrolato es (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromuro o (3R,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium bromuro.
5. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde (A) y/o (B) están presentes en una forma de dosificación para inhalación como un polvo seco finamente dividido (A) y (B), junto con al menos un vehículo particulado farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la relación molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300.
7. Una composición según la Reivindicación 6, en la que la relación molar de (A) a (B) es de 50:1 a 1:100.
8. Una composición según la Reivindicación 7, en la que la relación molar de (A) a (B) es de 10:1 a 1:20.
9. Una composición según la Reivindicación 1, que es un polvo seco en una cápsula, donde la capsula contiene dosis unitaria de (A), una dosis unitaria de (B) y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad tal que el peso total del polvo seco por cápsula se encuentra en un rango entre 5 mg y 50 mg.

172
169

10. Una composición según la Reivindicación 1, que es un polvo seco que comprende, por peso, entre 20 a 2000 partes de (A), entre 25 a 800 partes de (B) y 2000 a 25000 partes de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición según la Reivindicación 1, que es un aerosol que comprende (A) y (B) en una relación molar de (A) a (B) entre 100:1 a 1:300, en un propelente, opcionalmente junto con un surfactante y/o un diluyente y/o un cosolvente, adecuado para administración desde un inhalador métrico adaptado para dispensar una cantidad de un aerosol que contiene una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), por dosis.

123
170

Registro de la Propiedad Industrial

Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 5336

La Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi certifica que por mandato de la Resolución N° 000027-2009/CIN-INDECOPI de fecha 02 de junio de 2009, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de invención, la siguiente invención:

Denominación : COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE
UN GLICOPIRROLATO Y UN DERIVADO DE
QUINOLIN-2-ONA O UN DERIVADO DE
BENZOTIAZOLONA

Clasificación : A61K 31/402; A61K 31/428; A61K 31/4704

Solicitud : 001267-2005

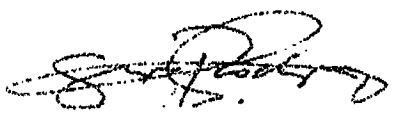
Fecha de Presentación : 28 de octubre de 2005

Titular : NOVARTIS AG

País : Suiza

Inventor : STEPHEN PAUL COLLINGWOOD

Vigencia : 28 de octubre de 2025



SERGIO RODRÍGUEZ SORIA
Subdirector de Invenciones y
Nuevas Tecnologías
INDECOPI

171
172 174

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (A) glicopirrolato y (B) maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, opcionalmente junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el glicopirrolato es un racemato.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el glicopirrolato está enantioméricamente puro.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el glicopirrolato es bromuro de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-ox]-1,1-dimetil-pirrolidinio o bromuro de (3R,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-ox]-1,1-dimetil-pirrolidinio.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (A) y/o (B) están presentes en una forma inhalable como un polvo seco comprendiendo (A) y (B) finamente divididos, opcionalmente junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable en partículas.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la proporción molar de (A) a (B) es de 50:1 a 1:100.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la proporción molar de (A) a (B) es de 10:1 a 1:20.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un polvo seco en una cápsula, conteniendo la cápsula una dosis unitaria de (A), una dosis unitaria de (B), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad para llevar el peso total de polvo seco por cápsula hasta entre 5 miligramos y 50 miligramos.

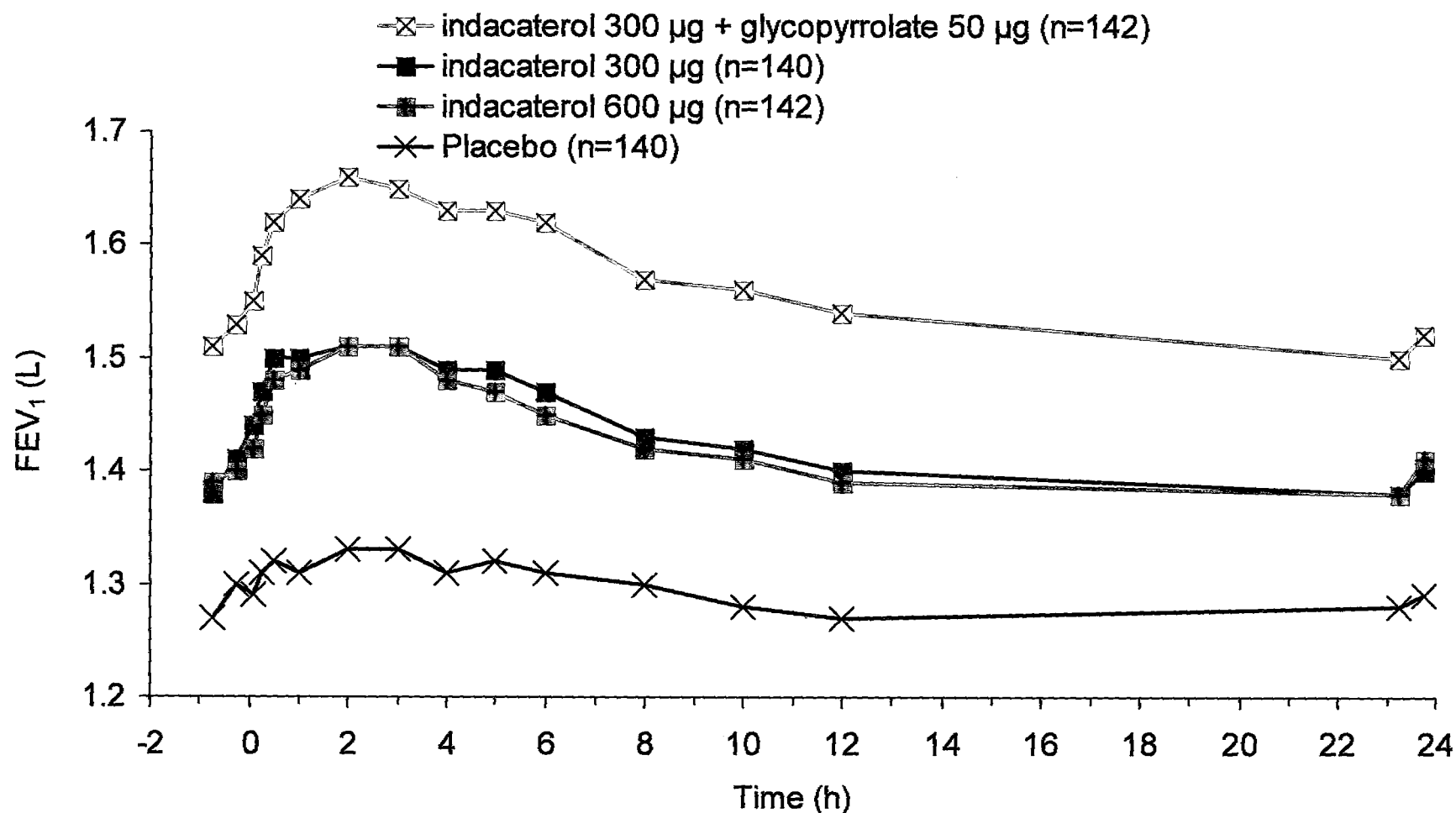
Handwritten: 175
172

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un polvo seco que comprende, en peso, de 20 a 2000 partes de (A), de 25 a 800 partes de (B), y de 2000 a 25000 partes de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un aerosol que comprende (A) y (B) en una proporción molar de (A) a (B) de de 100:1 a 1:300, en un propelente, opcionalmente junto con un tensoactivo y/o un agente de volumen y/o un co-solvente adecuado para administrarse desde un inhalador de dosis medida adaptado para suministrar una cantidad de aerosol conteniendo una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), por accionamiento.

Glycopyrrolate + indacaterol : Serial FEV₁ on Day 7

Robust efficacy shown at all time points



Indacaterol + glycopyrrolate 300/50 statistically superior ($p < 0.05$) to indacaterol 300 and 600 µg and placebo at all time points

173
173



Australian Government
IP Australia

LETTERS PATENT

174
X

STANDARD PATENT

2005244439 ✓

I, Fatima Beattie, the Commissioner of Patents, grant a Standard Patent with the following particulars:

Name and Address of Patentee(s):

Novartis AG
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

Name of Actual Inventor(s):

Collingwood, Stephen Paul.

Title of Invention:

Combinations of glycopyrrolate and beta2 adrenoceptor agonists

Term of Letters Patent:

Twenty years from 17 May 2005 ✓

Priority Details :

Number
0411056.5 ✓

Date
18 May 2004 ✓

Filed with
GB ✓



Dated this 12th day of November 2009

Fatima Beattie
Commissioner of Patents

PATENTS ACT 1990

(12) STANDARD PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. AU 2005244439 B2

(54) Title
Combinations of glycopyrrolate and beta2 adrenoceptor agonists

(51) International Patent Classification(s)
A61K 31/402 (2006.01) **A61K 31/4704** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(21) Application No: 2005244439 (22) Date of Filing: 2005.05.17

(87) WIPO No: WO05/110402

(30) Priority Data

(31) Number (32) Date (33) Country
0411056.5 2004.05.18 GB

(43) Publication Date: 2005.11.24
(44) Accepted Journal Date: 2009.07.30

(71) Applicant(s)
Novartis AG

(72) Inventor(s)
Collingwood, Stephen Paul

(74) Agent / Attorney
Davies Collison Cave, 1 Nicholson Street, Melbourne, VIC, 3000

(56) Related Art
WO2000/075114
WO2004/016601

176 29
15

W:\PCT\APP\2009\19941000.LAI\2094.doc 07/07/2009

27

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. A medicament comprising, separately or together (A) glycopyrrolate; and (B) (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one in free or salt or solvate form, for simultaneous or sequential administration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.
2. A medicament according to claim 1 which is a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B) optionally together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.
3. A medicament according to claim 1 or claim 2 wherein (A) is a racemate of glycopyrrolate.
4. A medicament according to claim 3 wherein (A) is a racemate of (3S,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide and (3R,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide.
5. A medicament according to claim 1 wherein (A) is a single enantiomer of glycopyrrolate.
6. A medicament according to claim 5 wherein (A) is (3S,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide or (3R,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide.
7. A medicament according to any one of claims 1 to 6 wherein (B) is (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate.
8. A medicament according to any one of claims 1 to 7 that further contains an anti-inflammatory drug selected from budesonide, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide and mometasone furoate.
9. A medicament according to any one of claims 1 to 8, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 100:1 to 1:300.

2005244439 07 Jul 2009

177-180
16

FILED IN IP AUSTRALIA 07/07/2009

28

2005244439 07 Jul 2009

10. A medicament according to claim 9, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 50:1 to 1:100.
11. A medicament according to claim 9, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 10:1 to 1:20.
12. A medicament according to any one of claims 1 to 11, in which (A) and/or (B) are present in inhalable form as a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with at least one particulate pharmaceutically acceptable carrier.
13. The use of (A) as defined in any one of claims 1, 3, 4, 5, 6 or 7 and (B) as defined in claim 1 or claim 7 in the preparation of a medicament for combination therapy by simultaneous, sequential or separate administration of (A) and (B) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.
14. A pharmaceutical kit comprising (A) and (B) as defined in any one of claims 1, 3, 4, 5, 6 and 7 in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts, together with one or more inhalation devices for administration of (A) and (B).
15. A medicament according to claim 1 substantially as herein described with reference to any one of the Examples.
16. Method of treating chronic obstructive pulmonary disease comprising simultaneously, sequentially or separately administering by combination therapy (A) as defined in any one of claims 1, 3, 4, 5, 6 or 7 and (B) as defined in claim 1 or claim 7 to a subject in need thereof.



178 181
European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465



McLean, Craig Sutherland
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
SUISSE

Formalities Officer
Name: Stark, Saskia
Tel: +49 89 2399 - 4764
or call
+31 (0)70 340 45 00

Application No. 05 749 635.8 - 2112	Ref. 33780-EP-EPT	Date 16.07.2010
Applicant Novartis AG, et al		

Communication under Rule 71(3) EPC

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings as indicated below:

In the text for the Contracting States:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR

Description, Pages

3-7, 10-12	received on	22-12-2008	with letter of	19-12-2008
1, 2, 8, 9	received on	08-06-2010	with letter of	07-06-2010

Claims, Numbers

1-13	received on	08-06-2010	with letter of	07-06-2010
------	-------------	------------	----------------	------------

With the following amendments to the above-mentioned documents by the division

Description, Pages	2, 6*
--------------------	-------

Comments

*: Guidelines, CII, 4.19

A copy of the relevant documents is enclosed

102
106 179**CLAIMS**

1. A medicament comprising, separately or together, (A) glycopyrrolate and (B) (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]- 8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate, for simultaneous or sequential administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.
2. A medicament according to claim 1 wherein glycopyrrolate is a racemate.
3. A medicament according to claim 1 wherein glycopyrrolate is a single enantiomer.
4. A medicament according to claim 3 wherein glycopyrrolate is (3S,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide or (3R,2'R)-3-[(cyclopentyl-hydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide.
5. A medicament according to any preceding claim that further contains with at least one drug substance which is an anti-inflammatory, a bronchodilator, an antihistamine, a decongestant or an anti-tussive drug substance.
6. A medicament according to any one of claims 1 to 4, which is in inhalable form and is
 - (i) an aerosol comprising a mixture of (A) and (B) in solution or dispersion in a propellant; or
 - (ii) a combination of an aerosol containing (A) in solution or dispersion in a propellant with an aerosol containing (B) in solution or dispersion in a propellant; or
 - (iii) a nebulizable composition comprising a dispersion of (A) and (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium; or
 - (iv) a combination of a dispersion of (A) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium with a dispersion of (B) in an aqueous, organic or aqueous/organic medium.
7. A medicament according to any one of claims 1 to 4, in which (A) and/or (B) are present in inhalable form as a dry powder comprising finely divided (A) and/or (B) optionally together with at least one particulate pharmaceutically acceptable carrier.
8. A medicament according to claim 1 which is a pharmaceutical composition comprising a mixture of effective amounts of (A) and (B) optionally together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

9. A medicament according to any preceding claim, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 100:1 to 1:300.

10. A medicament according to claim 9, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 50:1 to 1:100.

11. A medicament according to any claim 10, in which the molar ratio of (A) to (B) is from 10:1 to 1:20.

12. A medicament according to claim 8, which is
a dry powder in a capsule, the capsule containing a unit dose of (A), a unit dose of (B) and a pharmaceutically acceptable carrier in an amount to bring the total weight of dry powder per capsule to between 5 mg and 50 mg; or
an aerosol comprising (A) and (B) in a ratio as hereinbefore specified in claim 9, in a propellant, optionally together with a surfactant and/or a bulking agent and/or a co-solvent suitable for administration from a metered dose inhaler adapted to deliver an amount of aerosol containing a unit dose of (A) and a unit dose of (B), or a known fraction of a unit dose of (A) and a known fraction of a unit dose of (B), per actuation.

13. A pharmaceutical kit comprising (A) and (B) as defined in any one of claims 1 to 4 in separate unit dosage forms, said forms being suitable for administration of (A) and (B) in effective amounts, together with one or more inhalation devices for administration of (A) and (B).

Indacaterol once-daily improves health-related quality of life (HRQoL) in COPD patients: a 52-week study versus placebo and formoterol

Helgo Magnussen,¹ Pierluigi Paggiaro,² Damon Jack,³ Roger Owen,³ Mark Higgins³ and Benjamin Kramer,⁴ on behalf of the INVOLVE* study investigators

*INVOLVE: indacaterol value in COPD pulmonary disease: longer-term validation of efficacy and safety

¹Pulmonary Research Institute at Hospital Grosshansdorf, Germany; ²Cardio-thoracic Dept, Pisa, Italy; ³Novartis Horsham Research Centre, West Sussex, UK; ⁴Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA

Introduction

- Indacaterol is an investigational, novel, inhaled, ultra-long-acting β_2 -agonist¹ providing 24-h bronchodilation with once-daily dosing in patients with COPD.
- Health-related quality of life, or health status, is often poor in patients with COPD.
- This 52-week study was designed to provide pivotal efficacy and long-term safety information on indacaterol compared with placebo and twice-daily (bid) formoterol.

Methods

Patients

- Males and females aged ≥ 40 years with a clinical diagnosis of moderate-to-severe COPD (GOLD 2005) and a smoking history of ≥ 20 pack years.

Study design

- Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study.
- Patients were randomized to one of the following for 52 weeks:
 - indacaterol 300 μ g or 600 μ g once daily (od) via single-dose dry powder inhaler (SDDPI)
 - formoterol 12 μ g bid via its proprietary SDDPI (Aerolizer[®])
 - matching placebos to Indacaterol and formoterol.
- Study treatments were taken each morning (08:00–10:00 h; indacaterol or formoterol and placebo) and evening (20:00–22:00 h; formoterol or placebo).

Permitted concomitant medication

- Inhaled corticosteroids (ICS), provided stable for 1 month prior to screening. Dose and regimen remained stable throughout the study.

Table 1. Patient characteristics at baseline

	Indacaterol 300 μ g (N=437)	Indacaterol 600 μ g (N=423)	Formoterol (N=434)	Placebo (N=432)
Age (years), mean (SD)	63.9 (8.57)	62.9 (8.74)	63.6 (8.59)	63.2 (8.28)
Sex, n (%)				
Male	351 (80.3)	327 (76.3)	348 (80.2)	352 (81.5)
Female	86 (19.7)	96 (22.7)	86 (19.8)	80 (18.5)
Description of COPD (years), mean (SD)	7.4 (7.10)	6.8 (5.79)	7.3 (6.18)	7.0 (6.14)
Smoking history, n (%)				
Ex-smoker	255 (58.4)	246 (57.9)	255 (59.0)	258 (59.7)
Current smoker	182 (41.6)	179 (42.1)	179 (41.0)	174 (40.3)
FEV ₁ (L), mean (SD)	1.48 (0.445)	1.49 (0.460)	1.50 (0.468)	1.52 (0.500)
FEV ₁ (% predicted), mean (SD)	52.8 (13.63)	51.6 (13.16)	52.9 (14.20)	52.9 (14.14)
FEV ₁ /FVC (%), mean (SD)	51.1 (10.72)	51.1 (10.55)	51.3 (10.52)	52.1 (10.56)
FEV ₁ reversibility (%), mean (SD)	11.7 (12.66)	13.7 (14.50)	11.8 (12.73)	12.7 (13.14)
FEV ₁ reversibility (%), mean (SD)	15.0 (15.67)	14.1 (14.49)	13.6 (14.60)	13.6 (13.41)
Comorbidity ICS, n (%)	243 (55.6)	226 (53.2)	221 (50.9)	224 (51.9)
SGRQ total score, mean (SD)	44.4 (17.09)	44.6 (16.89)	44.8 (17.36)	44.2 (17.68)

*This table shows that patients from both treatment groups had similar baseline characteristics and were well matched.

- Patients previously on fixed ICS/long-acting β_2 -agonist combinations were switched to equivalent ICS monotherapy at a dose/regimen maintained throughout the study.

- Salbutamol as needed.

Assessments and variables

Primary efficacy variable

- Trough (mean of 23 h 10 min and 23 h 45 min post-dose) FEV₁ after 12 weeks for indacaterol versus placebo.

Secondary efficacy variables included

- At baseline and after 4, 8, 12, 24, 44 and 52 weeks of treatment, patients completed the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), which measures health status as a total score (made up of the components 'symptoms', 'activities' and 'impacts')
 - a change or difference of ≥ 4 units in the SGRQ total score is regarded as clinically important.²

Results

Baseline demographics and clinical characteristics

- Of the 1,732 patients randomized, 1,282 (74.0%) completed the study.
- Treatment groups were well matched (Table 1).

Efficacy

- Both indacaterol doses were superior to placebo and formoterol in their effect on 24-h post-dose FEV₁ (full details are reported elsewhere at this meeting³).
- SGRQ scores demonstrated better health status with indacaterol and formoterol compared with placebo (Figure 1).
- The difference between mean scores for indacaterol and placebo was close to or exceeded the level of clinical importance from Week 8 onwards. Formoterol reached this level only at the final assessment.
- All SGRQ component scores were significantly improved with indacaterol relative to placebo throughout the study (Figure 2), while formoterol had little effect on the impacts component.

Figure 1. Difference versus placebo in SGRQ total score. Dotted line represents a clinically important difference versus placebo

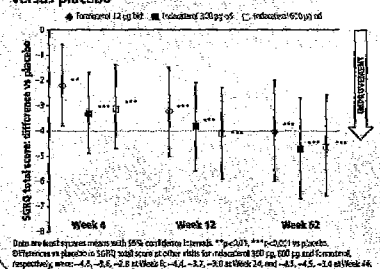
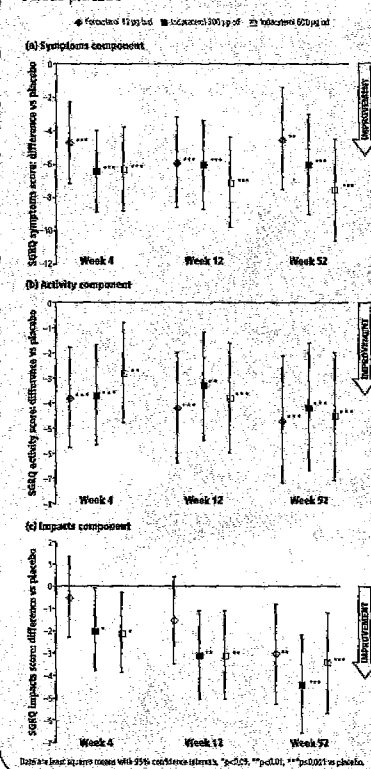
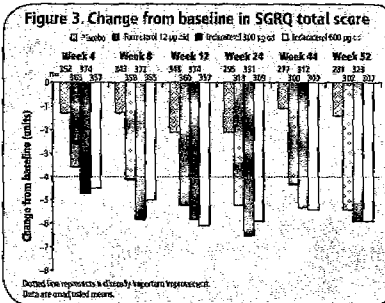


Figure 2. SGRQ component scores: differences versus placebo



- The change from baseline in SGRQ total score was consistently higher at all assessments with both indacaterol doses compared with formoterol, with improvements maintained at 1 year (Figure 3).



Safety and tolerability

- The incidence of adverse events was similar across the treatment groups; results are reported elsewhere at this meeting.⁴

Conclusions

- Indacaterol once daily provided significant and clinically important improvements in health status as measured by SGRQ total score at all assessments during this 1-year study.
- Differences in health status (SGRQ total score) consistently favoured once-daily indacaterol over twice-daily formoterol.
- These results demonstrate better health status with indacaterol treatment in patients with COPD.

References

- Camels AL, et al. *Expert Opin Invest Drugs* 2005;14:75-81.
 - Jones PK. *COPD* 2002;9:75-81.
 - Jack D, et al. *Eur Respir J* 2005;26:1000-1005.
 - Chung KF, et al. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:1000-1005.
- This study was supported by Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. Copyright © 2009 Novartis Pharma AG. All rights reserved. Paper presented at the European Respiratory Society Conference, 12-18 September 2009, Vienna, Austria.