



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.**

06-99255

54 **TÍTULO**

TRATAMIENTO DE LA FUNCION RESPIRATORIA

ALTERADA CON GAROXADOL

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K31/424 // A61P11/00

71 **SOLICITANTE**

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY - COPENHAGEN 2500, DINAMARCA

74 **APODERADO**

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

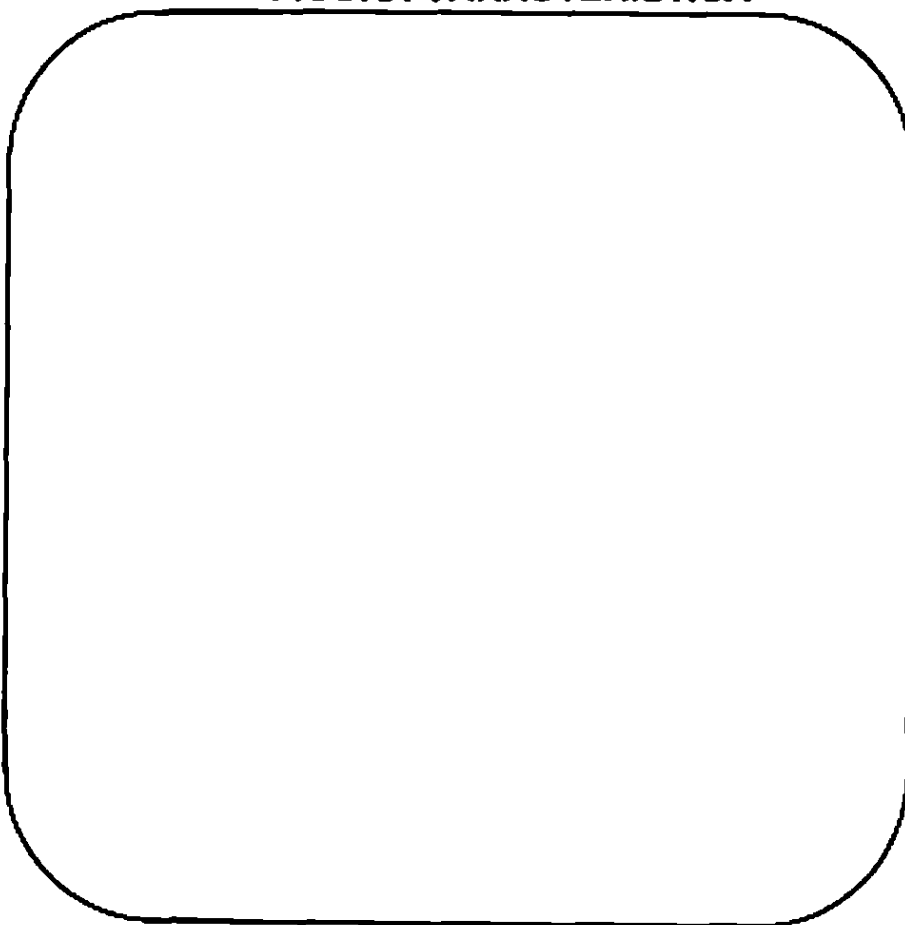
SS

10

Anexos.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000 oo
- ☐ 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2005/094820 A1**

Descripción

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones. Numero (s) 24

Figuras Numero (s)

- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**

- 3 ☒ **Extracto de publicación**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

and / domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

63003

06049

pre el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO tpa. 831, EMILIO FERRERO, tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23556; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, u Cónsul de Colombia en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mis (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan u no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transcribir, admitir los hechos del proceso desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929, and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23556, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney completely, transcribing, admitting facts, desisting, suing, canceling, receiving, renouncing and ratifying the acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

in / en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Johannes Mejdahl Petersen

Signature

Johannes Mejdahl Petersen

Patent Department

Firma

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE 1 (MINUTA N° 12.1 1.2.5)

164033 06 0001 2101
60100-02364/98

12 06 98 RA
200.00 K

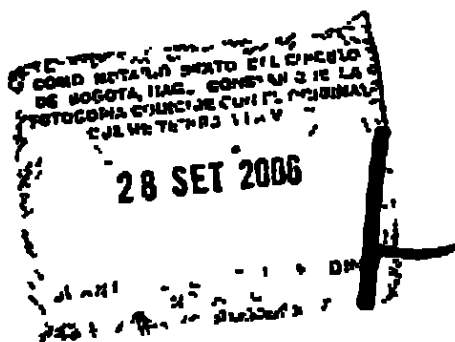
28 SET 2006

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of Attorney (2) that it is in actual exercise of its company purposes and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 190 del C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos 200 - DKK

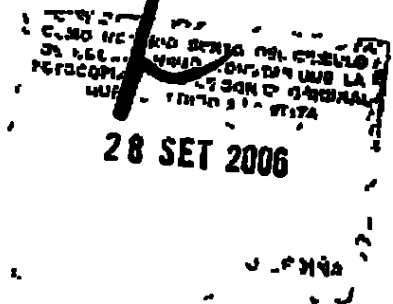


SE REALIZA LA FIRMA DEL NOTARIO DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
ENCARGADO DEL REGISTRO



Notary public of Oaxaca
Denmark

PRESENTE
EN EL NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCUITO
DE EL SEPTIMO, MUNICIPIO DE EL SEPTIMO, ESTADO DE OAXACA
FOTOCOPIA DEL CILLO CON EL ORIGINAL
JUEZ DE PAZ MUNICIPAL A LA VISTA
28 SET 2006
U.S. J-1 - STELO LEBINA
17-2-2006

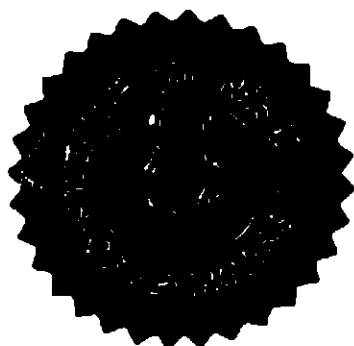
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"n LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22 472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark



Copenhagen, 11th May 1988
Pia Sødequist

14 MAJ 1988
INGEB HJØRSTAD

7

C O N S U L A D O D E C O L O M B I A

Nº 33-98

El suscrito, Consul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, visto los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A

Que la Sra Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H LUNDHECK A/S exista legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr John Mendahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr A/S 22472 cuya copia se adjunta

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagan en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionan al ejecutar en Colombia las obligaciones creadas en el presente documento de conformidad con el artículo 5º del Estatuto tributario"

Copenhague, Junio 23 de 1998

CARLOS ARTURO MORALLÓN
Consul de Colombia

Pagado Impuesto Timbre USD 6.00
Derechos Consulares USD 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

51248
C. S. M. J. E. N. E.
COMITADO DE DEFENSA
GOBIERNO DE ESPAÑA
LOS FUNCIONARIOS NACIONALES

LA SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90 JUL - 1 2000 L.O.

JEFE DE LEGALIA
SAN JUAN

LA SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
90 JUL - 1 2000 L.O.
JEFE DE LEGALIA
SAN JUAN
90 SET 2000
LA SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
90 JUL - 1 2000 L.O.
JEFE DE LEGALIA
SAN JUAN

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Danés

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahl Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) Ilse Greby, Notario Publico (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998 (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22 472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca

(Aparece copia de sello de onlea)

Copenhague, mayo 11, 1998

(firmado)

Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998 (firmado) INGER ELGAARD

Nº 33-98 EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1998 Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá,
D C certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el
1 de julio de 1998 N° 051248 (firmado) Jefe de
Legalizaciones

En Traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los
archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me
remito

Santafé de Bogotá, D C , julio 8 de 1998

COLO 3003-801-001-0
NPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
IB SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
92 JUL 14 PM 12 18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
Cordoba
SEAL GUINCHU APARECE EN
DOCUMENTO DE EJEMPLAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO B
INSTRUCTOR DE ENLACE Y FISCAL
POR 034 de Enero 14 de 1993
MINISTERIO DE JUSTICIA

CONFECCIONADO POR EL
SERVICIO NACIONAL DE
REGISTRO Y CATASTRO
DE BOGOTÁ, D.C. EL 21 DE JULIO DE 1998
CONFECCIONADO CON EL ORIGINAL
QUE SE ENVIÓ AL
21 SET 2006
SERVICIO NACIONAL DE
REGISTRO Y CATASTRO
BOGOTÁ D.C.

LOMONG KIRI KIRI...
 BONGGA, RAGO CULAN QUE LANSI...
Pelle P. Goro
 LOMONG KIRI KIRI...
 BONGGA, RAGO CULAN QUE LANSI...
 14 JUL 1998


LOMONG KIRI KIRI...
 BONGGA, RAGO CULAN QUE LANSI...
 28 SET 2006
 LOMONG KIRI KIRI...
 BONGGA, RAGO CULAN QUE LANSI...

28 SET 2006
 LOMONG KIRI KIRI...
 BONGGA, RAGO CULAN QUE LANSI...

99

CAVELIER
ABOGADOS

Y PUEDE SER CONSULTADO EN
E MAIL: cavelier@bncol.com

BOGOTÁ
CARRERA 4 No. 73-11
BOGOTÁ S. COLOMBIA

TELÉFONO (01) 267 1111
TELÉFAX (01) 267 1111 (01) 267 1111

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante II LUNDBECK A/S

Poder conferido el 11-08-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogotá

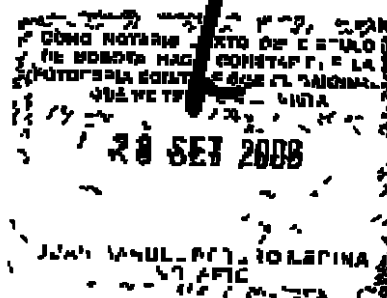
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEPTI DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTA KY. PERICIAL

14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.

A los 11, PAOLO MENDEZ RAMÍREZ

EL CUAL TEXTO EN LA ...

Comp. por ...

[Handwritten signature]

2897024
438019

832-31429

Yo, el Notario, he declarado(a) a la(s) firma(s) que
a continuación en el presente documento se(a)n la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En conformidad se firma esta Diligencia.

CON NOTARÍA SEPTI DE BOGOTÁ
DE BOGOTÁ, D. C. SE CONSIGNA EN LA
PROTECCIÓN DE LA VIDA
20 SET 2006

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Circular stamp]

TREATMENT OF IMPAIRED RESPIRATORY FUNCTION

Field of invention

- 5 The present invention relates to the use of gaboxadol for preparing a medicament for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea, a method for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea.

10 Background of the Invention

- An open upper airway is a basic requirement for breathing during both wakefulness and sleep. Intensive research during the last two decades has led to the identification of a complex of conditions characterized by inadequately low airway patency – and thus
15 breathing – which occur exclusively during sleep. In patients suffering from one or more out of several forms of these conditions, breathing becomes partially or totally interrupted during sleep due to a collapse or obstruction of the upper airway.

- The presently applied principal forms of treatment in sleep apnea include surgery of the upper airway, intraoral mandibular advancement devices and long-term treatment with
20 nasal continuous positive airway pressure (nCPAP). These methods of treatment are cumbersome, poorly tolerated and/or expensive. Various forms of pharmacological treatment, e.g. by administration of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and progesterone have been employed but have not gained wide clinical use due
25 to limited efficacy. The respiratory stimulant theophylline and acetazolamide, an carbonic anhydrase inhibitor, have experimentally been employed in various forms of central sleep apnea (CSA) but are not applied in the clinical routine.

- In WO 00/51590 various mechanistic approaches to preventing or ameliorating sleep-related breathing disorders are presented. It is also alleged that amongst others GABA
30 receptor agonists could be useful, and as examples are mentioned isoguvacine, muscimol, THIP, piperidine-4-sulphonic acid, flumetazepam, zolpidem, abecarnil, baclofen, piracetam, and progabide. However, several of these are not even GABA receptor agonists.

Gaboxadol (4,5,6,7-tetrahydrosoxazoln(5,4-c)pyridin-3-ol) described in EP patent 0000338 B1, and in EP Patent 0840601 B1 has shown great potential in the treatment of sleep disorders in general

5 *Description of the Invention*

There is a need for a new effective treatment of impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea. In particular pharmacological treatment of such disorders would offer a definite advantage over the invasive or non-invasive methods used
10 at present, many of which only provide insufficient relief and some of which are cumbersome to the patient

Human patients suffering from sleep apnea may suffer from depression at the same time, or depressed people may actually develop sleep apnea. Thus, we also believe there is a
15 special need for treating this group of patients that suffer from sleep apnea and depression at the same time

Apnea specialists generally agree that there are three different types of sleep apnea: obstructive, central, and mixed. Of these three, obstructive sleep apnea (OSA) is the most
20 common, central sleep apnea (CSA) is rare, mixed sleep apnea is a combination of the previous two with treatment being the same as OSA.

Obstructive sleep apnea is characterized by repetitive pauses in respiration during sleep due to the obstruction and/or collapse of the upper airway (throat) usually accompanied by
25 a reduction in blood oxygen saturation, and followed by an awakening to breathe. This is called an apnea event. Respiratory effort continues during the episodes of apnea. An analogy might be helpful. OSA is like putting your hand over your vacuum cleaner intake nozzle. Your hand blocks all air from getting through (upper airway collapse) even though the vacuum cleaner is still applying suction (respiratory effort continues). The vacuum
30 cleaner is usually straining somewhat at this time, and so does the human body.

Central Sleep Apnea is defined as a neurological condition causing cessation of all respiratory effort during sleep, usually with decreases in blood oxygen saturation. To

return to the vacuum cleaner analogy central sleep apnoea would be like pulling the plug on the vacuum cleaner. No power, no suction. If the brainstem center controlling breathing shuts down there's no respiratory effort and no breathing. The person is aroused from sleep by an automatic breathing reflex, so may end up getting very little sleep at all.

5

It should be observed that obstruction, in the context of the present invention, excludes obstruction by foreign objects or by material excreted by the body, such as mucus. In its simplest form partial airway collapse or obstruction is indicated by prolonged and vigorous snoring. More prominent airway collapse or obstruction results in so called hypopnea, a condition in which airflow is significantly reduced during inspiration with or without concomitant signs of hypoxemia. The most severe form, obstructive apnea, describes a state of total collapse of the upper airway. The condition, in its more pronounced forms, is associated with repeated episodes of interrupted airflow during which the patient maintains inspiratory attempts against an occluded airway. The reduction of airflow eventually leads to hypoxemia, hemodynamic changes and arousal from sleep. Moreover, cardiovascular complications are common in obstructive sleep apnoea. Obstructive sleep apnoea has been associated with increased insulin resistance, diabetes, obesity, alterations of lipid metabolism and increased platelet aggregability. It is important to point out that the symptoms and complications listed above are not confined to severe cases. They may also be observed in cases of partial sleep apnoea characterized by frequent hypopneas or even intense snoring.

A number of factors that predispose for airway collapse during sleep have been identified. Among others these include obesity, hypertrophied upper airway tissue (particularly in children), and short jaw. However, a substantial number of subjects with mild, moderate or severe sleep apnoea do not exhibit any of these factors and may therefore be referred to as cases with essential sleep apnoea. It appears likely that essential sleep apnoea may be caused by central nervous mechanisms relating to reduced nervous activity to upper airway muscles responsible for maintenance of upper airway aperture during sleep. Such mechanisms may also be important for precipitating or aggravating sleep disordered breathing in cases with predisposing factors such as described above.

30

The absence of obvious aberrant anatomic factors, however, does not exclude a dynamic malfunction of the tongue and the upper airway dilating musculature. Such defect function may originate in the central nervous system, at the level of signal transmission to peripheral muscles or at the neuromuscular junction. Such defective control seems to be particularly pronounced during sleep only, suggesting the central nervous, peripheral neural and/or neuromuscular control of the upper airway is particularly prone to be affected in this state. Moreover, and importantly, upper airway tone will ultimately counteract the airway collapsing forces generated by inspiratory flow of air in the airway. A situation characterized by pronounced chemoreflex activation and thereby high ventilatory drive in order to optimize the opportunities for a high inspiratory flow. If this potentially collapsing force is counteracted by inappropriately low airway tone the airway will tend to collapse. This potential mechanism is especially attractive in a specific form of sleep disordered breathing referred to as central apnea, periodic breathing and/or Cheyne-Stokes respiration (all here referred to as central sleep apnea). This form of breathing disorder is characterized by an oscillating pattern of respiration which periodically is driven by considerable chemoreflex activation.

Ventilatory control stability depends on several factors involved in the loop of events responsible for maintenance of metabolic homeostasis. This loop includes a central controller gain (including chemoreceptor responsiveness, brain stem respiratory center responsiveness and excitability) and a series of plant factors that determine the extent to which gas tensions in mixed pulmonary capillary blood will change for a given change in ventilation. Finally there are factors which will determine the change in gas tension at the chemoreceptor for a given change in pulmonary capillary gas tension. These factors include pulmonary circulatory delays and diffusion delays which are involved in the process of the chemoreflex feedback. The "loop gain" or extent of feedback control which includes all these factors provides a substrate for estimation of the susceptibility to periodic breathing. When loop gain is changed to a value of unity instability can occur and this change may take place at any of the steps included in the loop. In this sense it may be advocated that different forms of sleep apnea including central and obstructive forms may have a similar principal pathogenetic background. In some cases gain may be altered substantially without development of sleep disordered breathing suggesting a highly stable respiratory control system. In others central apneas may be elicited after minor alteration of

gain suggesting a control system prone to oscillation. Such increased proneness may be more prevalent in for instance cardiac failure and in patients with compromised upper airway aperture highly dependent on upper airway dilatory muscle activity for maintenance of ventilation. Moreover, sleep per se, particularly REM sleep, appears to be a particularly prominent modifier of loop gain in certain patients with sleep disordered respiration. From this reasoning it follows that a remedy that modifies one or several of the elements encompassed in the loop system may effectively alter the characteristics of the loop and reduce or eliminate sleep disordered respiration.

10 An objective of the invention is to provide an effective treatment of impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, in particular central sleep apnea or obstructive sleep apnea or a mix thereof, which reduces and/or eliminates some or all of the drawbacks of the methods known to the art.

15 A further objective of the invention is to provide an effective treatment, in particular long-term treatment, of a human patient suffering from sleep apnea.

A further objective of the invention is to provide an effective treatment, in particular long-term treatment, of a human patient, without causing abuse or dependency of treatment

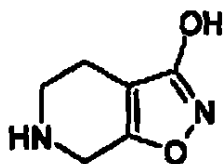
20

A further objective of the invention is to provide an effective treatment of human patients that suffer from sleep apnea and depression at the same time.

Further objectives of the invention will become apparent upon reading the present specification.

25

Gaboxadol has the general formula



30

and throughout the description "gaboxadol" is intended to include any form of the compound, such as the base (zwitter ion), pharmaceutically acceptable salts, e.g. pharmaceutically acceptable acid addition salts, hydrates or solvates of the base or salt, as well as anhydrides, and also amorphous, or crystalline forms

5

Treatment of impaired respiratory function is intended to mean improving or alleviating, the respiratory function in patients suffering from sleep apnea, over a period of sleep, such as 10 minutes to 10 hours

10

The treatment is typically given during less than a week (short term treatment), from 1 to 4 weeks (intermediate term treatment) or for a period exceeding 4 weeks (long-term treatment). A special type of long-term treatment is chronic treatment.

The term "elderly" is intended to mean humans from 65 years and above

15

The term "adults" is intended to mean humans from 18 to 64 years

According to the present invention an effective medicament with no significant side-effects for the treatment of impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea is provided

20

In a broad aspect, the present invention relates to use of gaboxadol for preparing a medicament for treating sleep apnea in a human patient

25

In another aspect, the present invention relates to use of gaboxadol for preparing a medicament for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea

In one embodiment, sleep apnea is a mixture of central sleep apnea and obstructive sleep apnea

30

In a further embodiment the human patient suffers from depression and sleep apnea at the same time.

In another embodiment, gaboxadol increases slow wave sleep in the patient and thereby improves the respiratory function

- 5 In a further embodiment, gaboxadol is in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate. In a further embodiment, gaboxadol is in the form of the pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate
- 10 In a further embodiment, the medicament is an oral dose form. Typically, the medicament is a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form. Thus, a typical embodiment is use of gaboxadol for preparing a medicament in an oral dose form comprising an effective amount of the gaboxadol from 2.5 mg to 20 mg, for treating impaired respiratory function in a human patient, such as an elderly human patient. The
- 15 effective amount ranges from 2.5 mg to 20 mg of gaboxadol calculated as the base. Preferably, the gaboxadol is in a crystalline form. Further embodiments of the medicament comprises an effective amount of gaboxadol from 2.5 mg to 20 mg, such as 2.5 mg to 4 mg, 4 mg to 6 mg, 6 mg to 8 mg, 8 mg to 10 mg, 10 mg to 12 mg, 12 mg to 14 mg, 14 mg to 16 mg, 16 mg to 18 mg, or 18 mg to 20 mg, e.g. 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg,
- 20 or 15 mg. A typical embodiment being 5 mg to 15 mg of crystalline gaboxadol, such as the hydrochloride of gaboxadol.

- The human patient to be treated with gaboxadol may in fact be any subject of the human population, male or female, which may be divided into children, adults, or elderly. Any
- 25 one of these patient groups relates to an embodiment. Typically, the human patient is selected from adults or elderly patients.

- In a further embodiment, the treatment is short term treatment. In a further embodiment the treatment is intermediate term treatment. In a further embodiment the treatment is long
- 30 term treatment. In a further embodiment the treatment is chronic treatment.

A typical embodiment is use of gaboxadol for preparing a medicament, such as in an oral dose form, comprising an effective amount of the gaboxadol from 2.5 mg to 20 mg, for

long term treatment of impaired respiratory function in a human patient, such as an elderly human patient, suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea.

- 5 In a further aspect, the present invention relates to a method for treating sleep apnea in a human patient, comprising administering to said patient an effective amount of gaboxadol per day In a still further aspect the present invention relates to a method for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea, comprising administering to said patient an effective amount of gaboxadol per day Typically, the effective amount in an oral dose form, comprises gaboxadol from 2.5 mg to 20 mg per day
- 10

- The timing of the administration of gaboxadol according to the invention will depend on the formulation and/or route of administration used. Typically, administration of gaboxadol will, in the majority of cases, be given as a long-term treatment regimen whereby pharmacokinetic steady state conditions will be reached Medication for peroral or parenteral administration may also be given in immediate relation to a particular sleeping period, for instance 10 minutes to 3 hours prior to the onset of sleep Thus, when using gaboxadol for preparing a medicament, or when administering gaboxadol, a typical embodiment is an oral medicament, or peroral administration, wherein gaboxadol is given in immediate relation to a particular sleeping period from 5 minutes to 5 hours prior to onset of sleep, such as 10 minutes to 3 hours prior to the onset of sleep.
- 15
- 20

- In a further aspect, the present invention relates to use of gaboxadol for preparing a medicament comprising an amount of from 2.5 mg to 20 mg of gaboxadol for treating sleep apnea in a human patient, said amount being effective during a substantial portion of a single sleep period.
- 25

- In a still further aspect, the present invention relates to use of gaboxadol for preparing a medicament comprising an amount of from 2.5 mg to 20 mg of gaboxadol for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea, said amount being effective during a substantial portion of a single sleep period.
- 30

In a further aspect, the present invention relates to a method for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea, comprising administering to said patient an effective amount of 2.5 mg to 20 mg gaboxadol per day, said amount being effective during a substantial portion of a single sleep period

In a further embodiment, the substantial portion is 40% or more, 50% or more, 60% or more, 70% or more, such as 80% or more

10

In a further embodiment, the single sleep period is from one to eight hours. Typically, the single sleep period is from one to four hours, or from one to six hours, such as 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8 hours

In a further embodiment, the amount of gaboxadol is released from a composition for controlled release, such as an extended release composition

In a further embodiment, from 50% to 100% of the amount of gaboxadol is released within a period of three hours from administration.

20

In a further embodiment, from 80% to 100% of the amount of gaboxadol is released within a period of five hours from administration

According to the invention gaboxadol may be used as the base (i.e. the zwitter ion) or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or as an anhydrate or hydrate or solvate of such salt or base. The salts of the compound used in the invention are salts formed with non-toxic organic or inorganic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylcrotonoylic, methanesulfonic, ethane-disulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, lauric, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzoic, benzenesulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromo-theophylline. Exemplary of such inorganic salts

25

30

are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfonic, sulfamic, phosphonic and nitric acids. Gaboxadol may also be used as the zwitter ion, e.g. the monohydrate thereof.

5 The acid addition salts according to the invention may be obtained by treatment of gaboxadol with the acid in an inert solvent followed by precipitation, isolation and optionally re-crystallisation by known methods and if desired micronisation of the crystalline product by wet or dry milling or another convenient process, or preparation of particles from a solvent-emulsification process. Suitable methods are described in EP patent 0000338.

10

Precipitation of the salt is typically carried out in an inert solvent, e.g. an inert polar solvent such as an alcohol (e.g. ethanol, 2-propanol and n-propanol), but water or mixtures of water and inert solvent may also be used.

15 According to the invention, gaboxadol should be administered orally, and it may be presented in any suitable form for such administration, e.g. in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions. Typically, and in accordance with the purpose of the present invention, gaboxadol is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule.

20

Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise corn starch, lactose, talcum,
25 magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

A suitable formulation of gaboxadol is described in WO 02/094225 filed May 17, 2002.
30 Without limiting the invention in any way, it is intended that any one of the aspects or embodiments of this patent application is suitable embodiments of the mechanism or pharmaceutical compositions herein.

Experimental Procedure

Human patients suffering from sleep apnea are dosed prior to bedtime with gaboxadol p.o at doses from 2.5 mg to 20 mg.

5

10

24 21

We Claim

- 1 Use of gaboxadol for preparing a medicament for treating sleep apnea in a human patient.
- 5
- 2 Use of gaboxadol for preparing a medicament for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea.
- 10
- 3 Use of claim 1 or 2 wherein sleep apnea is central sleep apnea.
- 4 Use of claim 1 or 2 wherein sleep apnea is obstructive sleep apnea.
- 5 Use of claim 1 or 2 wherein sleep apnea is a mix of central sleep apnea and
- 15 obstructive sleep apnea.
- 6 Use of any one of claims 1-5 wherein gaboxadol increases slow wave sleep in the patient and thereby improves the respiratory function.
- 20
- 7 Use of any one of claims 1-6 wherein the human patient suffer from sleep apnea and depression at the same time.
- 8 Use of any one of claims 1-7 wherein gaboxadol is in the form of an acid addition salt, such as the hydrochloride or hydrobromide salt, or a zwitter ion hydrate, such as the
- 25 zwitter ion monohydrate, or the zwitter ion anhydrate
- 9 Use of any one of claims 1-8 wherein the medicament is an oral dose form
- 10 Use of claim 9 wherein the medicament is a solid oral dose form, such as tablets or
- 30 capsules, or a liquid oral dose form
- 11 Use of any one of claims 9-10 wherein the medicament comprises from 2.5 mg to 20 mg of gaboxadol, such as 2.5 mg to 4 mg, 4 mg to 6 mg, 6 mg to 8 mg, 8 mg to 10 mg,

10 mg to 12 mg, 12 mg to 14 mg, 14 mg to 16 mg, 16 mg to 18 mg, or 18 mg to 20 mg, typically from 5 mg to 15 mg

12 Use of any one of claims 1-11 wherein the human patient is selected from elderly
5 or adults.

13 Use of any one of claims 1-12 wherein said treatment is short term treatment

14 Use of any one of claims 1-12 wherein said treatment is intermediate term
10 treatment.

15 Use of any one of claims 1-12 wherein said treatment is long term treatment.

16 Use of any one of claims 1-15 wherein said gaboxadol is crystalline
15

17 Use of any one of claims 1-16 wherein the medicament comprises an amount of from 2.5 mg to 20 mg, such as 5 mg to 15 mg of gaboxadol, said amount being effective during a substantial portion of a single sleep period

20 18 Use of claim 17 wherein said substantial portion is 50% or more, such as 80% or more.

19 Use of any one of claims 17-18 wherein said single sleep period is from one to eight hours.
25

20 Use of any one of claims 17-19 wherein the amount of gaboxadol is released from a composition for controlled release, such as an extended release.

21 Use of claim 20 wherein from 50% to 100% of the amount of gaboxadol is released
30 within a period of three hours from administration

22 Use of claim 20 wherein from 80% to 100% of the amount of gaboxadol is released within a period of five hours from administration

23 A method for treating impaired respiratory function in a human patient suffering from sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea, comprising administering to said patient an effective amount of gaboxadol per day

5

24 A method for treating sleep apnea, such as central sleep apnea or obstructive sleep apnea, in a human patient, comprising administering to said patient an effective amount of gaboxadol per day

10

TRATAMIENTO DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA ALTERADA CON GABOXADOL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de Gaboxadol para preparar un medicamento para el tratamiento de la alteración respiratoria en un paciente humano que sufre de apnea del sueño, tal como apnea central del sueño o apnea obstructiva del sueño, un método para tratar la función respiratoria alterada en un paciente humano que sufre de apnea del sueño

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una vía aérea superior abierta es un requisito básico para respirar, tanto durante la vigilia como durante el sueño. La investigación intensiva durante las dos últimas décadas ha llevado a la identificación de un conjunto de condiciones caracterizadas por la inadecuada apertura de la vía aérea baja - y por ende de la respiración - que tiene lugar exclusivamente durante el sueño. En pacientes que sufren de una o más de varias formas de estas condiciones, la respiración se interrumpe parcial o totalmente durante el sueño debido a un colapso u obstrucción de la vía aérea superior

Las principales formas de tratamiento de la apnea del sueño aplicadas en la actualidad incluyen la cirugía de la vía aérea superior, dispositivos intraorales para el avance mandibular y tratamiento a largo plazo con presión nasal positiva continua de la vía aérea (CPAPnasal). Estos métodos de tratamiento son incómodos, mal tolerados y/o onerosos. Se han empleado varias formas de tratamiento farmacológico, ej., administrando antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y progesterona pero no han obtenido un uso clínico amplio debido a su eficacia limitada. La teofilina

estímulo de la respiración y la acetazolamida, que es un inhibidor de anhidrasa carbónica, han sido empleados en forma experimental en varias formas de apnea central del sueño (ACS) pero no se aplican en la rutina clínica

Se presentan varias aproximaciones mecanicistas para prevenir o mejorar desórdenes relacionados con la respiración durante el sueño en WO 00/51590 También se afirma que entre otros los agonistas receptores GABA podrían usarse y se mencionan como ejemplos isoguvacina muscimol, THIP, ácido sulfónico de piperidina-4-, flunitrazepam, zolpidem, abacamil, baclofen, piracetam, y progabida Sin embargo, varios de estos no son ni siquiera agonistas receptores GABA Gaboxadol (4, 5, 6, 7-tetrahidroisoxazolo(5, 4-c)piridina-3-ol) descrito en la patente EP 0000338 B1, y en la patente EP 0840601 B1 se ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de desórdenes del sueño en general

Descripción de la invención

Hay una necesidad de lograr un tratamiento nuevo y efectivo para la alteración respiratoria en pacientes humanos que sufren apnea del sueño En particular, el tratamiento farmacológico de tales patologías ofrecería una ventaja definida sobre los métodos invasivos y no-invasivos usados en la actualidad muchos de los cuales sólo brindan un alivio insuficiente y algunos de ellos son molestos para el paciente

Los pacientes humanos que sufren de apnea del sueño pueden padecer depresión al mismo tiempo, o las personas depresivas pueden también desarrollar apnea del sueño Por lo tanto, también creemos que este grupo de pacientes que sufre de apnea del sueño y depresión al mismo tiempo necesita un tratamiento especial

Los especialistas en apnea generalmente acuerdan que hay tres tipos diferentes de apnea del sueño obstructiva, central y mixta De estas tres, la

apnea mixta es una combinación de las dos anteriores siendo su tratamiento el mismo que para AOS

La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por las pausas reiteradas en la respiración durante el sueño debido a la obstrucción y/o colapso de la vía aérea superior (garganta), acompañada generalmente por una reducción en la saturación de oxígeno en la sangre, y seguida de un despertar para respirar. Esto se denomina evento apnéico. El esfuerzo respiratorio continúa durante los episodios de apnea. Podría ser útil una analogía: AOS es como poner la mano sobre el pico de succión de una aspiradora. La mano evita que el aire pase (colapso de la vía aérea superior) aun cuando la aspiradora continúa succionando (el esfuerzo respiratorio continúa). En cierto modo la aspiradora generalmente continúa esforzándose, y así lo hace el cuerpo humano.

La Apnea Central del sueño se define como una condición neurológica que provoca el cese de todo esfuerzo respiratorio durante el sueño, generalmente con disminuciones en la saturación del oxígeno de la sangre. Para regresar a la analogía de la aspiradora, la apnea central del sueño sería como desenchufar la aspiradora. Si no hay energía, no hay succión, si el centro bulbar del control respiratorio no funciona, no hay esfuerzo respiratorio y no hay respiración. La persona se despierta del sueño por un reflejo de respiración automático, de manera que consigue dormir muy poco.

Se debe observar que la obstrucción, en el contexto de la presente invención, excluye la obstrucción por elementos extraños o por material excretado por el cuerpo, tal como la secreción mucosa. En su forma más simple, el colapso o la obstrucción parcial de la vía aérea se manifiesta por medio del ronquido profundo y vigoroso. El colapso de la vía aérea o la obstrucción más importante dan como resultado la llamada hipopnea, una condición en la cual el flujo de aire se reduce significativamente durante la inspiración con o sin signos

concomitantes de hipoxemia. La forma más severa, la apnea obstructiva, describe un estado de colapso total de la vía aérea superior. La condición, en sus formas más pronunciadas, se asocia con repetidos eventos de interrupción del flujo aéreo durante los cuales los pacientes realizan intentos de inspirar a pesar de la oclusión de la vía aérea. Finalmente la reducción del flujo de aire conduce a la hipoxemia a cambios hemodinámicos y al despertar. Más aun las complicaciones cardiovasculares son frecuentes en la apnea obstructiva. La apnea obstructiva se ha asociado con resistencia aumentada a la insulina, a la diabetes, a la obesidad, a las alteraciones del metabolismo del lípido y al índice de agregación plaquetaria. Es importante señalar que los síntomas y complicaciones mencionados anteriormente no se limitan a casos severos. También se pueden observar en casos de apnea parcial del sueño caracterizada por hipopneas frecuentes o aun ronquido intenso.

Se ha identificado un número de factores que predisponen al colapso de la vía aérea durante el sueño. Entre otros, éstos incluyen la obesidad, el tejido hipertrófico de la vía aérea superior, (especialmente en niños), y el maxilar retraído. Sin embargo, un número importante de individuos con apnea suave, moderada o severa, no exhiben ninguno de estos factores y por lo tanto pueden mencionarse casos con apnea esencial del sueño. Parece probable que la apnea esencial pueda ser provocada por mecanismos nerviosos centrales en relación con la actividad nerviosa reducida de los músculos de las vías aéreas superiores, responsables del mantenimiento de la apertura de la misma durante el sueño. Dichos mecanismos pueden también ser importantes para acelerar o agravar el compromiso respiratorio en casos con factores predisponentes, tales como los descritos anteriormente.

La ausencia de factores anatómicos anormales obvios sin embargo, no excluye un mal funcionamiento dinámico de la lengua y de la musculatura que

dilata la vía aérea superior. Dicho función defectuosa puede originarse en el sistema nervioso central a nivel de la transmisión de señales a los músculos periféricos o en la unión neuromuscular. Dicho control defectuoso parece ser más pronunciado sólo y particularmente durante el sueño, sugiriendo que el control de la vía aérea superior del sistema nervioso periférico neural y/o neuromuscular es particularmente propenso a afectarse en este estado. Más aun, y muy importante, el tono de la vía aérea superior en última instancia será contrarrestado por fuerzas que la colapsan, generadas por el flujo inspiratorio de aire en la misma. Una situación caracterizada por la activación quimiorrefleja y en consecuencia, por un alto impulso ventilatorio que optimiza las oportunidades de un alto flujo inspiratorio. Si esta fuerza potencialmente colapsante es contrarrestada por un tono bajo, inapropiado de la vía aérea, ésta tenderá a colapsar. Este mecanismo potencial es esencialmente atractivo en una forma específica de respiración alterada del sueño que llamamos apnea central del sueño, respiración periódica y/o respiración de Cheyne- Stokes (llamados todos éstos apnea central del sueño). Esta forma de alteración respiratoria se caracteriza por un patrón de respiración oscilante que periódicamente es impulsado por una activación considerable quimiorrefleja.

La estabilidad del control ventilatorio depende de ciertos factores comprendidos en el circuito de los eventos responsables del mantenimiento de la homeostasis metabólica. Este circuito incluye una ganancia reguladora central (que comprende la sensibilidad quimiorreceptora, la sensibilidad y la excitabilidad del centro respiratorio bulbar (brainstem) y una serie de factores vegetativos (plant factors) que determinan el rango en el cual la presión de los gases en la sangre mezclada de los capilares pulmonares cambiará al variar la ventilación. Finalmente hay factores que determinarán el cambio en la presión del gas en el quimiorreceptor cuando se produzca un cambio en la presión del gas de los

capilares pulmonares. Estos factores incluyen retrasos de la circulación pulmonar y retrasos de la difusión que están involucrados en el proceso de la retroalimentación quimiorrefleja. La "ganancia en el circuito" o el rango del control de retroalimentación que incluye todos estos factores, provee un sustrato para calcular la susceptibilidad a la respiración periódica. Cuando se cambia la ganancia del circuito a un valor de unidad, puede haber inestabilidad y este cambio puede tener lugar en cualquiera de los niveles incluidos en el circuito. En este caso se puede invocar que las diferentes formas de apnea del sueño que incluyen las formas obstructiva y central pueden tener una base patológica principal similar. En algunos casos la ganancia puede estar alterada sustancialmente sin que se desarrolle un trastorno respiratorio del sueño, sugiriendo un sistema de control respiratorio altamente estable. En otros casos, se pueden evidenciar apneas centrales del sueño después de una alteración menor de la ganancia que sugiere un sistema de control propenso a la oscilación. Dicha propensión aumentada puede evidenciarse más en, por ejemplo, ataques cardíacos y en pacientes con la apertura de la vía aérea superior comprometida, altamente dependientes de la actividad dilatadora muscular de dicha vía aérea superior para el mantenimiento de la ventilación. Más aun, el sueño en sí mismo, particularmente el sueño REM (MRO) parece ser un modificador destacado del circuito activador en ciertos pacientes con alteración respiratoria del sueño. De este razonamiento se deduce que un recurso que modifica uno o varios de los elementos incluidos en el sistema del circuito puede alterar efectivamente las características del circuito y reducir o eliminar la alteración respiratoria del sueño.

Un objetivo de la invención es proveer un tratamiento efectivo para la función respiratoria alterada en un paciente humano que sufre apnea del sueño, en especial apnea central del sueño o apnea obstructiva del sueño o una mezcla

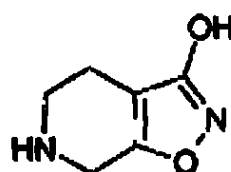
de las mismas que reduzca y/o elimine algunos o todos los inconvenientes de los métodos conocidos en la técnica

Otro objetivo de la invención es proveer un tratamiento efectivo, en especial un tratamiento a largo plazo para un paciente humano que sufra de apnea del sueño. Otro objetivo de la invención es proveer un tratamiento efectivo, en especial un tratamiento a largo plazo para un paciente humano, sin provocar abuso o dependencia al tratamiento.

Otro objetivo de la invención es proveer un tratamiento efectivo para pacientes humanos que sufran de apnea del sueño y depresión al mismo tiempo.

Otros objetivos de la invención se evidenciarán al leer la presente memoria descriptiva.

El Gaboxadol tiene la fórmula general



y en toda la descripción, "Gaboxadol" está preparado para incluir cualquier forma de compuesto, tal como la base (zwitterion), sales farmacéuticamente aceptables, ej. sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de la base o de sal así como anhidratos, y también formas amorfas o cristalinas.

El tratamiento para la alteración respiratoria quiere decir mejorar o salvar la función respiratoria en pacientes que sufran de apnea del sueño durante un periodo de sueño que abarque desde 10 minutos hasta 10 horas.

El tratamiento es generalmente administrado durante menos de una semana (tratamiento de corta duración) desde una a cuatro semanas (tratamiento de duración intermedia) o durante un período que exceda las cuatro semanas (tratamiento prolongado) Un tipo de tratamiento de prolongado especial es el tratamiento crónico

El término "anciano" significa seres humanos desde 65 años en adelante

El término "adultos" significa seres humanos desde 18 hasta 64 años

De acuerdo con la presente invención se provee un medicamento efectivo sin efectos secundarios importantes para el tratamiento de la alteración respiratoria en un paciente humano que sufra de apnea del sueño, tal como la apnea central o la apnea obstructiva del sueño.

En un aspecto amplio, la presente invención se refiere al uso de Gaboxadol para preparar un medicamento para el tratamiento de la apnea del sueño en un paciente humano

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de Gaboxadol para preparar un medicamento para el tratamiento de la alteración respiratoria en un paciente humano que sufra de apnea del sueño, tal como la apnea central o la apnea obstructiva del sueño

En una realización, la apnea del sueño es una mezcla de una apnea central y de una apnea obstructiva del sueño.

En otra realización, el paciente humano sufre de depresión y de apnea del sueño al mismo tiempo

En otra realización, el Gaboxadol aumenta el sueño de ondas lentas en el paciente y así mejora la función respiratoria

En otra realización, el Gaboxadol se encuentra en la forma de una sal de adición ácida o un hidrato de zwitterion o anhidrato de zwitterion En otra realización, el gaboxadol se encuentra en la forma de una sal de adición ácida

seleccionada de hidrocloreto o de sal de bromidato, o en la forma de monohidrato de zwitterion

En otra realización, el medicamento está en la forma de una dosis oral. Generalmente, el medicamento está en forma de una dosis oral sólida, tal como las tabletas o las cápsulas, o en la forma de una dosis oral líquida. Así, una realización típica es el uso de gaboxadol para preparar un medicamento en una dosis oral que comprenda una cantidad efectiva del gaboxadol desde 2,5 mg hasta 20 mg. Para tratar la alteración respiratoria en un paciente humano, tal como un paciente humano de edad avanzada. La cantidad efectiva fluctúa desde 2,5 mg hasta 20 mg de gaboxadol calculado como la base. Preferentemente, el gaboxadol está en forma cristalina. Otras realizaciones del medicamento comprenden una cantidad efectiva de gaboxadol desde 2,5 mg hasta 20 mg tales como 2,5 mg a 4 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a 18 mg o 18 mg a 20 mg, ej., 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, o 15 mg. Siendo una realización típica la de 5 mg a 15 mg de gaboxadol cristalino, tal como el hidrocloreto de gaboxadol.

El paciente humano a ser tratado con gaboxadol puede ser cualquier individuo de la población humana, masculino o femenino, que puede dividirse en niños, adultos o ancianos. Cualquiera de estos grupos de pacientes están relacionados con una realización. Generalmente el paciente humano se selecciona entre pacientes adultos o ancianos.

En otra realización, el tratamiento es un tratamiento a corto plazo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento a plazo intermedio. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento a largo plazo. En aun otra realización, es un tratamiento crónico. Una realización típica es el uso de gaboxadol para preparar un medicamento en forma de dosis oral, que contenga una cantidad

efectiva de gaboxadol desde 2,5 mg hasta 20 mg para el tratamiento a largo plazo de la alteración respiratoria en un paciente humano, tal como un paciente anciano que sufra de apnea del sueño, tal como apnea central i obstructiva del sueño

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la apnea del sueño en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad efectiva de gaboxadol por día a dicho paciente. En aun otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la alteración respiratoria en un paciente humano que sufra de apnea del sueño, tal como la apnea central u obstructiva que comprenda la administración de una cantidad efectiva de gaboxadol por día a dicho paciente. Generalmente, la cantidad efectiva en forma de dosis oral comprende gaboxadol desde 2,5 mg hasta 20 mg por día

El momento oportuno para la administración de gaboxadol de acuerdo con la invención dependerá de la fórmula y/o vía de administración utilizados. Generalmente, en la mayoría de los casos, el gaboxadol se administrará como si fuera un régimen de tratamiento prolongado por el cual se alcanzarán las condiciones farmacocinéticas de estabilidad. La medicación que se administre por vía oral o parenteral también puede administrarse en relación inmediata con un período particular de sueño, por ejemplo de 10 minutos a 3 horas anteriores al comienzo del sueño. Por ende, cuando se use gaboxadol para preparar un medicamento, o cuando se administre gaboxadol, una realización típica es un medicamento oral o una administración vía oral donde el gaboxadol se administre en relación inmediata con un período particular de sueño de 5 minutos a 5 horas anteriores al comienzo del sueño, tales como 10 minutos a 3 horas antes del comienzo del sueño

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de gaboxadol para preparar un medicamento que contenga una cantidad desde 2,5 mg hasta 20 mg de gaboxadol para tratar la apnea del sueño en un paciente humano, siendo dicha cantidad efectiva durante una parte substancial de un sólo período de sueño

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de gaboxadol para preparar un medicamento que contenga una cantidad desde 2,5 mg hasta 20 mg de gaboxadol para tratar la respiración alterada en un paciente humano que sufra de apnea del sueño, tal como la apnea central o la apnea obstructiva, siendo dicha cantidad efectiva durante una parte substancial de un sólo período de sueño

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la respiración alterada en un paciente humano que sufra de apnea del sueño tal como la apnea central o la apnea obstructiva, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de 2,5 mg a 20 mg de gaboxadol por día, siendo dicha cantidad efectiva durante una parte substancial de un sólo período de sueño

En otra realización, la parte substancial es 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más, tal como 80% o más

En otra realización, el período único de sueño es desde 1 hasta 8 horas. Generalmente, el período único de sueño es desde 1 a 4 horas, o desde 1 a 5 horas, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas

En otra realización, la cantidad de gaboxadol se libera de una composición para liberación controlada, tal como una composición de liberación prolongada

En otra realización, desde 50% hasta 100% de la cantidad de gaboxadol se libera en un período de tres horas desde la administración

En otra realización, desde 80% hasta 100% de la cantidad de gaboxadol se libera en un período de cinco horas desde la administración

De acuerdo con la invención, el gaboxadol puede usarse como la base (es decir el zwitterion) o como una sal de adición acida farmacéuticamente aceptable de la misma o como un anhidrato o hidrato o solvato de dicha sal o base. Las sales del compuesto utilizado en la invención son sales formadas con ácidos no-tóxicos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de dichas sales orgánicas son aquellas sales con ácidos málico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, benzoilfenosalicílico, metanosulfónico, etano-disulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, gluconico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-amino-benzoico, glutámico, benceno sulfónico y teofilina acética así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromo-teofilina. Ejemplos de tales sales inorgánicas son aquellas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfónico y nítrico. El gaboxadol puede también usarse como el zwitterion, ejemplo el monohidrato del mismo.

Las sales de adición acida de acuerdo con la invención pueden obtenerse tratando el gaboxadol con el ácido en un solvente inerte seguido de precipitación, aislamiento y opcionalmente de re-cristalización por los métodos conocidos, y si se desea, micronización del producto cristalino moliéndolo a seco o en forma húmeda o cualquier otro proceso conveniente, o la preparación de partículas por medio de un proceso de emulsificación con solvente. En la patente EP 0000338 se describen los métodos adecuados.

La precipitación de la sal generalmente se lleva a cabo en un solvente inerte por ejemplo, un solvente polar inerte tal como un alcohol (ej., etanol, 2-propanol y n-propanol), pero también se pueden usar agua o mezclas de agua y un solvente inerte.

De acuerdo con la invención, el gaboxadol debe administrarse oralmente y puede presentarse en cualquier forma adecuada para tal administración, ej, en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones. Generalmente y de acuerdo con propósito de la presente invención, el gaboxadol se administra en la forma de un producto farmacéutico adecuado como una tableta o una cápsula.

Los métodos para la preparación de los productos farmacéuticos sólidos son bien conocidos en la técnica. Las tabletas pueden así mezclarse preparando los ingredientes activos con adyuvantes comunes y/o diluyentes, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina adecuada para hacer tabletas. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, goma de mascar y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo, tales como los colorantes, el aroma, los conservantes, etc. Pueden también usarse siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

En WO 02/094225 presentada el 17 de mayo de 2002, se describe una fórmula adecuada de gaboxadol. Sin limitar la invención en modo alguno se tiene la intención de que cualquiera de los aspectos o realizaciones de esta solicitud de patente sea una realización adecuada del medicamento o de las composiciones farmacéuticas de la presente.

Procedimiento Experimental

Los pacientes humanos que sufren de apnea del sueño son medicados antes de acostarse con gaboxadol por vía oral (p.o.) en dosis desde 2,5 mg. hasta 20 mg.

Reivindicaciones

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

- 1 El uso de gaboxadol para preparar un medicamento para tratar la apnea del sueño en un paciente humano**
- 2 El uso de gaboxadol para preparar un medicamento para tratar la alteración respiratoria en un paciente humano que sufre apnea del sueño, tal como apnea central o apnea obstructiva**
- 3 El uso de la reivindicación 1 o 2 donde la apnea del sueño es apnea central de sueño**
- 4 El uso de la reivindicación 1 o 2 donde la apnea del sueño es apnea obstructiva del sueño**
- 5 El uso de la reivindicación 1 o 2 donde la apnea del sueño es una mezcla de apnea central del sueño y apnea obstructiva del sueño**
- 6 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde el gaboxadol aumenta el sueño de onda lenta en el paciente y por ende mejora la función respiratoria**
- 7 El uso de cualquiera de las reivindicaciones de 1-6 donde el paciente humano sufre apnea del sueño y depresión al mismo tiempo**
- 8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones de 1-7 donde el gaboxadol se encuentra en la forma de una sal de adición ácida, tal como la sal de hidrocianuro o la sal de hidrobromuro, o un hidrato de zwitterion, tal como el monohidrato de zwitterion, o el anhidrato de zwitterion**
- 9 El uso de cualquiera de las reivindicaciones de 1-8 donde el medicamento se encuentra en forma de dosis oral**

- 10 El uso de la reivindicación 9 donde el medicamento se encuentra en forma de dosis oral sólida, tales como tabletas o capsulas, o en forma de dosis oral líquida
- 11 El uso de la reivindicaciones de 9-10 donde el medicamento contiene desde 2,5 mg a 20 mg de gaboxadol, tal como 2,5 mg a 4 mg, 4 mg a 8 mg 6mg a 8 mg , 8 mg a 10 mg , 10 mg a 12 mg 12 mg a 14 mg , 14 mg a 16 mg , 16 mg a 18 mg , o 18 mg a 20 mg., generalmente de 5 mg. a 15 mg.
- 12 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 donde el paciente humano se selecciona entre ancianos o adultos
- 13 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 donde el mencionado tratamiento es un tratamiento a corto plazo
- 14 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 donde el tratamiento mencionado es un tratamiento a plazo intermedio.
- 15 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 donde el tratamiento mencionado es un tratamiento a largo plazo.
- 16 El uso de cualquiera de las reivindicaciones de 1-15 donde el mencionado gaboxadol es cristalino
- 17 El uso de cualquiera de las reivindicaciones de 1-16 donde el medicamento contiene una cantidad desde 2,5 mg hasta 20 mg., tal como 5 mg a 15 mg de gaboxadol, siendo la cantidad mencionada efectiva durante una parte substancial de un unico período de sueño
- 18 El uso de la reivindicación 17 donde la parte substancial mencionada es 50% o más, tal como 80% o más
- 19 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17-18 donde el unico período de sueño mencionado es desde una a ocho horas.

- 20 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17-19 donde la cantidad de gaboxadol es liberada de una composición para la liberación controlada, tal como una liberación prolongada
- 21 El uso de la reivindicación 20 donde desde 50% hasta 100% de la cantidad de gaboxadol es liberada dentro del periodo de tres horas desde la administración
- 22 El uso de la reivindicación 20 donde desde 80% hasta 100% de la cantidad de gaboxadol es liberado dentro de un periodo de cinco horas desde la administración
- 23 Una composición farmacéutica para tratar la alteración respiratoria en un paciente humano que sufre apnea del sueño, tal como apnea central del sueño o apnea obstructiva del sueño que comprende una cantidad efectiva de gaboxadol por día
- 24 Una composición farmacéutica para tratar la apnea del sueño, tal como apnea central del sueño o apnea obstructiva del sueño, en un paciente humano que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de gaboxadol por día y un vehículo farmacéuticamente aceptable

p H LUNDBECK A/S

Resumen

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la alteración respiratoria en un paciente que sufre apnea del sueño, tal como apnea central del sueño o apnea obstructiva del sueño, que incluye la administración de una cantidad efectiva de gaboxadol por día al paciente mencionado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 SEARCH APPROPRIATION NO
 PCT/DK2005/000222

44

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/424 A61P25/20 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELD(S) SEARCHED Minimum documentation searched (classification system referred by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the field searched		
Electronic data bases searched during the international search (name of data base and where practical search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/023820 A (H LUNDBECK A/S, PETERSEN, HANS, BECH SOMMER, MICHAEL, DANCER, ROBERT) 17 March 2005 (2005-03-17)	
X	WO 00/51590 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS, RADULOVACKI, MIOD) 8 September 2000 (2000-09-08) claims 15-18 page 6, paragraph 2 - paragraph 3	1-6, 9-19, 21-24
Y	WO 97/02813 A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFT) 30 January 1997 (1997-01-30) claims 1,8,12-14	1-24
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents:		
A document relating to the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E earlier document but published on or after the international filing date L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 July 2005		Date of mailing of the international search report 29/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 spa nl Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Bonzano, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	BEULLENS J "Sleep disorders in older people, in particular sleep apnea syndrome. Are these a cause of sleeplessness?" TIJDSCHRIFT VOOR GERONTOLOGIE EN GERIATRIE 1999 NETHERLANDS, vol 30, no 6, 1999, pages 256-263, XP008050219 ISSN 0167-9228 page 256, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1	1-24
Y	DUTSCHMANN M ET AL "NMDA AND GABAA RECEPTORS IN THE RAT KOELLIKER-FUSE AREA CONTROL CARDIORESPIRATORY RESPONSES EVOKED BY TRIGEMINAL ETHMOIDAL NERVE STIMULATION" JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol 510, no 3, August 1998 (1998-08), pages 793-804, XP000922770 ISSN 0022-3751 page 796, column 2 page 798, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1	1-24
A	LIU X ET AL "Suppression of genioglossus muscle tone and activity during reflex hypercapnic stimulation by GABAa mechanisms at the hypoglossal motor nucleus in vivo" NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol 116, no 1, 15 January 2003 (2003-01-15), pages 249-259, XP004631781 ISSN 0306-4522 figure 3 page 251, column 2, paragraph 5 page 249, column 2, paragraph 1 - paragraph 2	
A	GATTI P J ET AL "Cardiorespiratory effects produced by injecting drugs that affect GABA receptors into nuclei associated with the ventral surface of the medulla" NEUROPHARMACOLOGY 1987 UNITED KINGDOM, vol 26, no 5, 1987, pages 423-431, XP008050212 page 430, column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 2	
	-/-	

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Abstract of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant in claim No.
A	TAVEIRA DA SILVA A M ET AL "RESPIRATORY DEPRESSANT EFFECTS OF GABA ALPHA AND BETA-RECEPTOR AGONISTS IN THE CAT" JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, vol 62, no 6, 1987, pages 2264-2272, XP008050216 ISSN 0750-7587 page 2270, column 1, paragraph 1	
A	DARNALL ROBERT A ET AL "The effects of a GABAA agonist in the rostral ventral medulla on sleep and breathing in newborn piglets" SLEEP (ROCHESTER), vol 24, no 5, 1 August 2001 (2001-08-01), pages 514-527, XP008050217 ISSN 0161-8105 page 525, column 2, paragraph 2	

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. ...
because they relate to subject matter not required to be searched by the Authority, namely:
Although claims 23, 24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
2. ☐ Claims Nos. ...
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. ...
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. ...
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claim it is covered by claims Nos. ...

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

48

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005023820 A	17-03-2005	WO 2005023820 A1	17-03-2005
WO 0051590 A	08-09-2000	WO 0051590 A2	08-09-2000
		US 2003236228 A1	25-12-2003
		US 6555564 B1	29-04-2003
WO 9702813 A	30-01-1997	DE 19525598 A1	16-01-1997
		AT 207349 T	15-11-2001
		AT 207352 T	15-11-2001
		AT 207356 T	15-11-2001
		AU 723954 B2	07-09-2000
		AU 6613796 A	10-02-1997
		CA 2226582 A1	30-01-1997
		DE 69616333 D1	29-11-2001
		DE 69616333 T2	04-07-2002
		DE 69616375 D1	29-11-2001
		DE 69616375 T2	11-07-2002
		DE 69616376 D1	29-11-2001
		DE 69616376 T2	27-06-2002
		DK 840601 T3	18-02-2002
		DK 867178 T3	18-02-2002
		DK 867184 T3	18-02-2002
		WO 9702813 A1	30-01-1997
		EP 0840601 A1	13-05-1998
		EP 0867178 A1	30-09-1998
		EP 0867184 A1	30-09-1998
		ES 2165990 T3	01-04-2002
		ES 2166110 T3	01-04-2002
		ES 2166111 T3	01-04-2002
		JP 11509194 T	17-08-1999
		JP 2005047925 A	24-02-2005
		PT 840601 T	29-04-2002
		PT 867178 T	29-04-2002
		PT 867184 T	29-04-2002
		US 5929065 A	27-07-1999

No 49
Extracto Publicacion

49 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 71,904
FECHA SEPTIEMBRE 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rcd 06-000255-00000-0000
Fac 2006-10-02 17:00:11 Dep 2020 NUECREACIONES
173 11 PATENTE Y
716 376 FASE NACIONAL
FABRIL

CONSOLIDACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Yr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSOLIDACION	BANCO POPULAR	650 00110-6	48872310	18/09/2006	49,351,189 00

CONCEPTO

CANT. DEBITADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50395-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
	TOTAL	443,000 00

SUM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Qdo 03003-841-058-2

54
50



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-099255-00000-0000

Fec 2005 10-02 17 03 11 Dep 2020 MUECREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA A
PCT

-Tra 11 -PATENTE(I/II)-
Eve 376 FASENACIONALI
Art 411 DEREGISTRACION

FAHA- EN

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fernando B
Firma Responsable

Fecha 02-04-6

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