CAVELIER

www.caveUer.com
cavelIer@caveler.com

ABOGA

EDIFICIO S
CARREHA 4 Nc
BOGOTA 8, CO

SeæoraDirectora
DIRECC16N DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTEND ENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO
11
iiiiiiiIIIiIIflhIIIIflhIIIIIIflhI50

No. 06.121209--00008-0060 14 Fecha: 2010-08-17 18:27:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR 43
Tra. 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

TrÆmite 011
Evento 378
Actuación: 467

Referenda : Expediente No. 06.121.209
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "COMBINACIONES QUE
COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS V
CORT1COSTEROIDES"
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K031/058, A61 031/439, A61 031/573, A61 045/000, A61
011/000, A61 0111006, A61 011/008
Fecha de Solicitud: Noviembre 30 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PAEZ, en ml condición de apoderada do la sociedad solicitante de la

patente de la referenda, me reflero al Oficio No. 4857 notificado por fijación en lista del 9 de abril do 2010.

2. Mediante el Oficio No. 4657 so puso en conocimiento del solicitante el informe del examen

do fondo quo contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud

de patente. Con memorial radicado el 2 de Julio de 2010, solicitØ plazo de treirita dias para atender el Oficio No. 4857. Al respecto, atiendo a las observaciones de la siguiente mariera:

3. Claridad y unidad de invención del capItulo reivindicatorio:

Con relación a las objeciones realizadas por su Despacho al capitulo reivindicatorio y con

. fundamento en lo establecido en el artIculo 34 de la DecisiOn 486, se presentan nuevos

capitulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por diez (10) reivindicaciones, los cambios

realizados at nuevo pliego reivindicatorio son:

3.1 Se limita el nuevo capitulo reivindicatorio a Un Cinico concepto inventivo suprimiendo cualquier referencia al producto, kit, paquete, mØtodos de tratamiento y usos medicos.

3.2 Se incluye en las nuevas reivndicaciones 4 y 7 el corticosteroido furoato de mometasona do

acuerdo al contenido de la pÆgina3, llneas 20 a 25.

1
NIT. 860.041.367-3

CAVELIER

ABOGADOS

3.3 Se modifica el capitulo descriptivo de acuerdo a la llmitación del nuevo capituto reivindicatorio.

3.4 Desearnos poner do presente, quo a pesar de eliminar materia del pliego descriptivo y reivindicatorio, ml representada no renuncia a la protecciôn que pueda obtener sobre dicha materia y so reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trÆmite do la presente solicitud, beneficiÆndose de la fecha de prioridad inicialmente
reivindicada.

De esta manera so ha limitado el objeto do protección solicitado permitiendo at Examinador entender la invención y compararla frente at estado del arte, esto es, superarido las objeciones por claridad y unidad do invenciOn, por lo cual respetuosamente solicito se continue con su
tramitación.

4. NOVEDAD V NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho manifiesta quo la presente invención carece de novedad y nivel inventivo en vista de las enseæanzas do los documentos Dl WO01/04118), 02 (W002/053564) y 03 (W0031087094) con to cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar queremos poner de presente quo la presente solicitud trata do una combinaciOn especifica do un corticosteroide con 3(R)-(2-hidroxi-2,2ditien-2iIacetoxi)-1 -(3-fenoxipropit)1 - azoniabiciclo[2.2.2]octano. A este ültimo fÆrmaco so le ha asignado el nombre qulmico INN "aclidinium", at cual vamos a hacer referenda do aqul en adetante.

La combinación que reclama ml representada presenta una eficacia mejorada que so prueba en
los ejemplos del capituto descriptivo de la presente solicitud. La Tabla 1, muestra quo el efecto
do la inhibición do Is respuesta contrØctil del anillo traqueal hacia los alergenos es
. significativamente mayor cuando el corticosteroide se utiliza en combinaciOn con aclidinium quo cuando el corticosteroide se combina con tiotroplo. Resultados similares so han observado at combinar aclidinium y beclometasona.

AdemÆsdo to anterior, adjuntamos at presente memorial una TABLA EXPERIMENTAL, la cual es
una prueba adicional sobre la actividad del aclidinium en el btoqueo de la contracciOn traqueal
mediada por alergenos. Dicha tabla muestra mÆs resultadosdel ensayo del anillo traqueal descrito
en la pagina 16 de la presente solicitud. Dichos resultados confirman que el aclidinium sOlo, alcanza una inhibiciOn del 31%.

2

CAVELIER

ABOGADOS

De acuerdo a lo que so menciona en la reivindicaciôn I do la presente solicitud, el aclidinium es un antagonista do los receptores muscarinicos M3. Sin embargo, es muy importante. entender quo la habilidad del aclidinium para bloquear la respuesta contrÆctil en latraquea no es una actividad que
se Ileve a cabo en general por los antagonistas M3. Los antagonistas M3 son altamente conocidos
pero no permiten un fÆrmacopara bloquear una respuesta contrÆctil mediaclapor un antIgeno en la traquea porque los receptores M3 no estÆn involucrados en las respuestas inflamatorias. Por to tanto, el experimento anexo tamblØn muestra que el tiotropio sOlo, que es un antagonista M3 popular, tiene una actividad insignificante en el ensayo del anillo traqueal. AclemÆs, of experimento anxo tamblOn muestra los resultados obterüdos para of enantiOmero S del aclidinium (el enanitiômero opuesto del compuesto que se presenta en la reMndicaciOn I de la presente solicitud) en donde no se observo ninguna actividad.

E. documento DI presenta una gran cantidad de compuestos entre los cuales se encuentra et 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxO-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano como un à ntagonista M3 nuevo. La tabta do actividad que so presenta en las pâginas 25 a 26 do DI compara la actividad de los nuevos compuestos que so presentan en dicho documento, en dondo so puecle observar dos de los antagonistas M3 conocidos (atropina e ipratropio). El  documento DI enseSa en la pÆgina 26, lIrieas 16 a 18 que el nuevo antagonista M3 que so describe en dicho documento tiene una actividad "muy similar" a los antagonistas M3 conocidos, los cuales so utilizaron como compuestos do referericia.

No existe una enseæanza claraen el documento Dl sobre una combinaciOn especifica de (a) el antagonista M3 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 - azoniabicicto[2.2.2]octano y (b) un corticosteroide. Por to tanto, la matoria quo so presenta en la solicitud de mi representada es novedosa on vista do las ens&ianzas de DI.

En relación con la fatta de nivel inventivo de la presente solicitud en vista do Dl, ponemos de presente que la invención de mi reprosentada demuestra una ventaja terapØutica que no se presenta en et documento Dl. Los ejemptos do la presente solicitud muestran de forma clara que las combinaciones quo se reivindican proporcionan una mejora significativa en la eficacia en comparación con combinaciones de corticosteroides con otros antagonistas M3.

Las ventajas terapOuticas no so presentan en W001/04118. No existe ninguna en,seæanza o sugerencia en Dl que muestre quo una combinaciOn de 3(R)-(2-hidroxi-2,2ditien-2-iIacetoxi)-I-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]OCtaflO con un corticosteriode pueda mejorar la eficacia en comparaciOn con las combinaciones do los antagonistas M3 convencionales con corticosteroides. Por el contrario, DI sugiere que la actividad de los nuevos farmacos que so presentan en dicho documento es "similar" a la de los antenores antagonistas M3. Tat y como

3

-t

CAVELIER

AB.O GADOS

Se explicO anteriormente, la eficacia de la combinaciOn reivindicada en Is presente solicitud es sorprendentemente mayor a las combinaciones que incluyen antagonistas M3 anteriores, tales como el tiotropio.

Por lo anterior, se puede concluir que la presente solicitud tiene altura inventiva en vista de Dl.

Con respecto al documento D3, dicho documento no presenta el antagonista M3 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-Hacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano. AdemØs, Ia formula general (1) en D3 no comprende el antagonista M3 de la presente solicitud porque dicha formula contienØ una unidad de pirrolidinio en camblo de una quinuclidina central. Al no comprender D3 el antagonista M3 especIfico de (a presente solicitud, Cs claro que tampoco puede comprender las combinaciones de dicho compuesto con un corticosteroide. AdemÆs, D3 no enseæa o sugiere de ninguna forma las ventajas terapØuticas que se pueden encontrar con las combinaciones del antagonists M3 de la presente solicitud con un corticosteroide. Por lo anterior, es claro que la materia reivindicada por ml representada es nueva e inventiva en vista de las enseæanzasde D3.

En relación con el documento D2, el mismo no enseæa el antagonists M3 especifico de la presente solicitud. La formula general (I) de D2 no comprende 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano porque R5 no puede ser un grupo tienH. Al no presenter D2 el antagonista M3 especifico de la presente solicitud, no puede entonces comprender las combinaciones con corticosteroides que se presentan en la solicitud en referenda. AdemÆs, tal y como se explicô anteriormente, existen ventajas terapØuticas asociadas con las combinaciones especIficas de la presente solicitud. Por lo anterior, es claro que el contenido del documento D2 no afecta la novedad y10 el nivel inventivo de Ia presente
solicitud.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y con (a modificaciOn realizada al capitulo reivindicatorio, las objeciones por novedad y nivel inventivo que hizo su Despacho quedan subsanadas ya que al realizer una comparación elemento por elemento de la invención con las anterioridades citadas, se puede concluir que las mismas no contienen todas las caracteristicas tØcnicas reivindicadas en (a presente solicitud.

Por ciltimo, consideramos relevante poner de presente, que el capitulo reivindicatorlo de la presente solicitud fue aceptado en Europa y fue otorgado el derecho de patente con nümero
EP-B-1-763369.

CAVELIER

ABO3ADOS.

El otorgamiento de esta patente para el mismo invento acÆ reivindicado par otra oficina de. patentes tiØne especial relevancia en el presente caso, puØsto que esta información sirvió de
base en el expediente No. 05.125.165 pars el estudio de patentabilidad. adelantado par su Despacho, tat y coma lo sefialó el Exarninador en los oficiös 5494 y 10734 proferidos en dicho expediente;

En efecto, segOn.lo manifestado par el Despacho en ese expediente, Is verificaciOn de quo sabre Is misma invencion se habla otorgado una patente europea le permitia confirmar su patentabilidad yen tltimas, proceder a su otorgarniento,.como en efecta.ocurrió.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas par su Despacho sabre Is prØsente soflcitud de patente, respetuosamente solicito se continUe con su tramitación.

6. Anexos:

Nuevo capitulo descriptivo.
Nuevo plie.go reivindicatorio, conformado par diez (10) reMndicaciones.
Formularlo pars modificaciones.

 TABLA EXPERIMENTAL

SØiora Directors,

hL iI6e%&? LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. No. 35.456.344 de Usaquen T.P.A. No. 23.555

COLO-1 7153-845-003-1
COLO-06734-845-006-4
COLO-1 1194-841-014-2

. ,

LMA\LMAlD-1 76268WPC1 7153
No. M-201 0-1 76268LMA

5

f

CAVELIER ABOGADOS COLO-17153-845-003-1 ID-176466

[

Espacio resetvado para el adhesivo de radicación Industrial y Comercio
SUPERINTEND E NC IA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE: 10 D Correcciôn de Error Materai ModificaciOn a Una solicitud
Nombre: ALMIRALL, S.A.
Socedad constituida existente bajo las leyes de

2 Espaæa. IDENTIFIACION
SOLIcITANTE Direcciôn: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona. C.C.,D NIT 0
Espaæa CE, D Otro 0
Domicilio: Barcelona,

Esa______ Numero
TeIfono: 546 09 70 Fax: 2494070
E-mail: cIientesicavelier.com

IDENTIFICACION 3 Nombre: Luz Clemencia de PAEZ
Dirección: Carrara 48 No. 72-35 C.C. LI NIT 0
REPRESENTANTE TelØfono: 347 36 11 Fax: 2179211 C.E. 0 Otro 0
0 APODERADO E-mail: caveflercavelier. corn

Anexos

7 O Comprobante de pago de la tasa par $114.000, par concepto de modificaciones.
0 Comprobante de pago par reivindicaciones adicionales despuØs de la dØcima reivindicaciOn
par.

0 Poderes, sifuere el caso
0 Documento que acredita la existencia y representaciOn legal de las partes, cuando sean

1

COMBINACIONES QIJE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y CORTCOSTEROIDES

AMP0 DE LA INVENCION

5 La presente invenciOn Se refiere a las rtuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarInicos con corticosteroides y su uso en’ el tratamiento de trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los corticosteroides y los agentes antimuscarinicos en particular antagonistas de los receptores muscarinicos M3, son dos clases de fÆrmacos ütiles en el tratamierito de trastomos respiratorios tales como, el asma a las enfermedades putmonares obstructivas crónicas (COPD, por sus siglas en ingles).
Aunque los corticosteroides y los agentes antimuscarInicos pueden ser terapias
15 efectivas, existe una necesidad dilnica para las terapias contra el asma y et COPD que
tengan acción potente y selectiva y que tengan un perfil de acción ventajoso.
Se sabe que ambas clases de fÆrmacos pueden ser utHizadas en combinación.
Las Solicitudes de Patente Intemacionales W001 78736, W001 78739, W001 78741, W001 78743, W00236106 y W00247667 describen algunps ejemplos de tales
20 combinaciones.
Las combinaciones de fÆrmacos enlas cuales los ingredientes activos operan por
medio de diferentes Was fisiológicas, se sabe que son terapØuticamente ütiles. Frecuentemente, la ventaja terapØutica surge debido a que la combinación puede lograr
un efecto terapØuticamente ütil utilizando menores concentraciones de cada componente
25 activo. Esto hace posible que sean reducidos at minimo los efectos colaterales de la
medicaciOn. De este modo, la combinación puede ser formulada de modo que cada irigrediente activo estØ presente a una concentración que sea subclinica en cØlulas diferentes de las cØlulas en cØlulas objetivo. No obstante, la combinación es teraputicamente efectiva en cØlulas objetivo que responden a ambos ingredientes.

30
DESCRIPCION DE LA INVENCION

Sorprehdentemente, puede ser observado un efecto terapØutico inesperadamente
benØfico en at tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio, si un antimuscarinico de la fOrmula (I) es utilizado con uno o mÆs
35 corticosteroides. En vista de este efecto, las combinaciones farmacØuticas de acuerdo a
la invenciOn pueden ser utilizadas en dosis mÆs pequenasque to que podria ser el caso
con compuestos individuales utilizados sri monoterapia de una manera usual. conservando ain uris actividad robusta en el tracto respiratorio.
La presente invención proporciona en consecuencia una combinaciOn que

comprende: (a) un corticosteroide y (b) an antagonists de los receptores muscarInicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-22-ditien-2-iJacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2] octano en la forma de una sal que tiene an anion X, que es an aniOn farmacØuticamente aceptable de un ªcido mono- o polivalente.
5 Los ejemplos de aniones farmacØuticamente aceptables de los Æcidos mono o
polivalentes son los aniones denvados de Æcidos inorgÆnicos tales coma el Æcido clorhidrico, Æcido bromhidrico, Æcido sulfürico, Æcido fosfórico, o Æcidos orgÆnicos tales como el âcido metansulfônico, âcido acØtico, Æcido fumØrico, Æcidosuccmnico, Æcido lÆctico, Æcido cltrico o Æcido maleico. AdemÆs, pueden ser utilizadas mezctas de (as
10 Æcidosanteriormente mencionados.
Tipicamente, of antagonists de los receptores muscaninicos M3 es el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2] octano. Tipicamento, Is combinaciOn coritiene el o los lngredientes activos (a) y (b) que
forman parte de una composiciOn farmacØutica simple.
15 Para evitar dudas, el tØrmino 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-
fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano se entiende que abarca las sales en forma disociada, parcialmente disociada a no disociada, por ejemplo, en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo, en Ia forms de hidratos y todas estas formas estØn tambiØn dentro del atcance de la presente
20 invención. AdemØs, las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden existir en forma
amorfa a en la forma de diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invenciOn.
Las combinaciones de la presente invenciOn son itiles en el tratamientà de an
paciente humano o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria
quo responde at antagonismo de M3.
. 25 Tlpicamente, la enfermedad respiratoria es asma, bronquitis aguda a crónica,
enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hiperreactividad bronquial, a
rinitis, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crOnica (COPD). Preferentemente, el paciente es un humano.
TambiØn se proporciona una composiciOn farmacØutica que comprende (a) un
30 corticosteroide y (b) an antagonista M3 do (a invención en asociación con (c) an portador
a diluyente farmacØuticamerite aceptabte.
So proporciona ademÆs una combinaciOn como so describe anteriormente, que
comprende ademÆs (c)otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores do PDE IV,
(b) agonistas de 132, (c) antagonis.tas de leucotnieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e)
35 inhibidores de la cinasa p38, y (f) agonistas del receptor de NKI para el uso simultÆneo,
separado a secuencial. Tmpicamente el compuesto activo adicional (c) Se selecciona del grupo que consisto de (a) inhibidores de PDE IV y (b) agonistas de 132.
En una modalidad de la presente invenciOn es que la combinaciOn comprende (b)
un antagonista M3 de la invenciOn y (a) un corticosteroide coma los compuestos activos

3

unicos.

Los corticosteroides preferidos para ser utilizados en las combinaciones do la
invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona,
5 triamcinolona acetonida, fluocinolona acetonida, fluocinonida, pivalato de clocortolona,
aceponato do metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato do aiclometasona, halometasona, suleptanato
de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, famesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato do deprodona, propionato de fluticasona, propionato de
10 halobetasol, etabonato do loteprednol, butirato- propionato de betametasona, flunisolida,
prednisona, fosfato do dexametasona sOdica, triamcinolona, 17-valetato do betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato do hidrocortisona,
succinato de hidrocortisona sódica, fosfato do prednisolona sôdica probutato de
hidrocortisona.

15 Los corticosteroides particularmente preferidos bajo la presente invención son: Dexametasona, budesonida, beclometasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, fosfato sódico de dexametasona Østeres do los mismos, asI como el ester (S)-fluoromet(lico del Æcido 6a,9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonhl)oxi]-1 113-hidroxi-1 6a-metH-3-oxoandrosta-1,4-dien-1 70-carbotioico.
20 Los corticosteroides todavia mÆs preferidos bajo la presente invenciOn son: budesonida, dipropionato do beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida,
triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona hexaacetpmoda propionato do
fluticasona, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiOmeros, sus diastereoisómeros mezclas do los mismos, opcionalmente sus sales por adiciOn de
25 Æcido farmacolôgicamente compatibles. Mn mÆs preferidas son la budesonida,
dipropionato do beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida propionato do
fluticasona. Los corticosteroides mÆspreferidos de la presente invención son budesonida dipropionato do beclometasona.
CualquiØr referencia a los corticosteroides dentro del alcance de la presente
30 invenciOn incluye una referenda a las sales o derivados de los mismos que pueden ser
formadas a partir de los corticosteroides. Los ejemplos de las posibles sales o derivados incluyen: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos diÆcidos, palmitatos, pivalatos, famesilatos, aceponatos, suleptanatos, prednicarbatos, furoatos a acetonidas. En algunos casos los corticosteroides pueden
35 tambiØn aparecer en la forma de sus hidratos.
Una modalidad preferida de la presente invención es una combinación do un antagonista M3 de la invención con un corticosteroide seleccionado do budesonida,
dipropionato de beclometasona, furoato do mometasona, ciclesonida propionato do
fluticasona.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invencióri es una combinación de un antag.onista M3 de Ia invenición con un corticosteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.
5 Otra modalidad de la presente invención es una combinaciOn de un antagonista M3 que es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 (3-fenoxipropiI)-1 - azoniabicido[2.2.2]octano con un corticosteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de
fluticasona.
10 De acuerdo a una modalidad de la invenciOn, el corticosteroide es un derivado de beclometasona, en particular dipropionato de beclometasona.
De acuerdo a otra modalidad de la invenciOn el corticosteroide es budesonida.
Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una a mae
sustancias activas adicionales que son conocidas como Otiles en el tratamiento de
15 trastornos respiratorios, tales como los inhibidores de PDE4, agonistas 02 o
glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de Is egfr-cinasa, inhibidores
de la cinasa p38 y/o antagonistas del receptor NKI.
Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que pueden sen combinados con los antagonistas de M3 y corticosteroides son denbufilina, rolipram, cipamfihina, arofihina,
20 filaminast, piclamHast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast,
cilomilast, Æcido 6-[2-(3,4-dietoxifenhl)tiazol-4-iI]piridin-2-carboxulico, (R)-(+).-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenhl)-2-fenhletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1 -(4-fluorobencil) -5-hidroxi-1 H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-flurobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina N-(3,5-dicloro-4-pinidinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-(9-metil-4-oxo-1 -fenil-3,4,6,7-

P

25 tetrahidropirrolo[3,2, I-jk[I,4]benzodiazepin-3(R)-iI]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-
[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis (hidroximetil)naftalen-1 -il]-I -(2-metoxietil)piridin-2(1 H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-I -ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Supl. 45): 30Extracto 2557) y los compuestos reclamados en las solicitudes de patente del PCT nümero W003/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de Patente Espaæolanümero

P200302613.

Los ejemplos de agonistas 132 adecuados que pueden ser combinados con antagonistas M3 y corticosteroides son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol,
35 carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol,
isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadnina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, ’pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfontenol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-1 59797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-1 59802, HOKU-

El]

5

81, clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxifeniI)etDamino]-5,6,7,8-tetrahdro-2-naftiloxi]-N, N-dimetflacetamida monohidratado, carmoterol, QAB-1 49 y 5-[2-(5,6-dietiiindan-2-ilamino)-1 hidroxetll]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-(2-{[2-{[3(2-fenHetox)propiI]suIfoniI}etH]amino}etH]-2(3H)-benzotiazoIona, I-(2-fluoro-4-hidroxffenil)-2
5 [4-(1 -bencmidazoffl)-2metH-2-butilamino]etanol, I-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]
-2-[4-(1 -bencimidazoHl)-2-metl-2-butilamino]etanol, I -[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4benzoxa zin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, I -[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8il]-2-[3(4-metoxifenhl)-2-metil-2-propilamino]etanol, I 42H5-hidroxi-3 oxo-4H-I,4-benzoxazin-8-ll]-2-[3-(4-n-butiloxifenhl)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-
10 hidroxi-3-oxo-4H-1,4benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazoI-3-il]-2metiI2-
butllamino}etanol, 5-hidroxi-8-(I -hidroxi-2-isopropHaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)- ona, I-(4-amino-3cloro5-trifluorometilfenhl)-2-terbutilamino)etanol y I-(4-etoxicarbonhl amino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butflamino)etanol opcionalmente en Is forma de su racemato, sus enantiômeros, sus diastereohsÆmeros y mezclas de los mismos, y
15 opcionalmente sus sales por adición de Æcido farmacolOgicamente aceptables.
Los ejemplos antagonistas de LTD4 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los corticosteroides, son tomelukast, ibudflast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sôdico, montelukast sódico, Æcido 4-4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propflsulfoniI]fenil]-4-
20 oxobutIrico, Æcido [5-[[3(4-acetil-3-hidroxi-2-propUfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-iIJtioacetico, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1 H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de sodlo del Æcido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-U)vinil]fenll]-8-(N,N-dimetHcarbamóil)4,6-ditiaoctanoico; sat sódica del Æcido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinhl]fenhl]-I -[3.-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexil
. 25 etil)-[I,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-I,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1 H)ona, Æcido 4-[6-acetil-3-[3-
(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfefloxi]butIricO, (R)-3-metoxi-4-(1 -metiI-5 [N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-itmetUj-N-(2-metilfenhlSulfoflil)beflZamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2metilfenhlsulfonil)carbamoil]bencil1-1 -metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metil butil)indoI5-carboxamida, Æcido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-
30 heptenoico y los compuestos reclamados en la solicitud de patente del PCTIEP03/I 2581.
Los ejemplos de inhibidores adecuados de la egfr-cinasa que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los corticosteroides son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, clorhidrato de erIotnib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etOxiquinOlin-6-il]-4-(dimetilaminO)-2(E)-bUteflamida.
35 Los ejemplos de inhibidores de la cinasa p38 adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y corticosteroides son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(ter-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst P11-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl, 4): Abst 882.

Los ejemplos de antagonistas adecuados del receptor de.NKI que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y corticosteroides son besUato de nolpitantium, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, eziopitant, lactona C-1.7-0-3.1
de la N-[3-(2-pentllfenil)propionhl]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosfl-leucil-D-fenhlalanhl-alo-
5 treonil-asparaginil-serina, N-bendll-N-metilamida de la l-metilindol-3-flcarboriil-[4(R)- hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftfl)]-L-alanina, (4-)-(2S, 3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilami no]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1 -(3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, la sal de bis(N-metU-D-glucamina) del Æcido 3-[2(R)-[1 (R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-Hmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1 H-1,2,4
10 -triazol-1-fosfInico; la sat de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del Æcido [3-[2(R)-
El (R)-[3,5-bis(trifluorometll)fenhl]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenhl)-4-morfolinitmetitl-2,5-dihidro-5-
oxo-I H-I,2,4-triazol-I -iI]fosfOnico, clorhidrato del 2(S)-6xido de la I ’-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-illetil]espiro[benzo(c]tiofen-1 (3H)-4’-
piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en el documento Eur Respir J 2003, 22(Suppl.
15 46): Abst P2664.
Las combinaciones de la invenciôn pueden ser utilizadas en el tratamiento de
cuaiquier trastorrio que puede ser susceptible at mejoramiento a antagonismo simultÆneo, concomitante o secuencial de los receptores muscarinicos M3 corticosteroides
Los ejemplos preferidos de tales trastomos son aquellas enfermedades
20 respiratorias, en donde se espera que el usa de los agentes broncoditatadores tenga un
efecto benØfico, por ejemplo, el asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de
la invención, el corticosteroide y cualesquiera otros compuestos activos opcionales
25 pueden ser administrados conjuntamente en la misma composiciOn farmacØutica a en
diferentes camposiciones destinadas para la administración separada, simuitÆnea, concomitante o secuencial mediante la misma a una diferente ruta.
En una modalidad preferida de la invenciOn, los compuestos activos en combinaciOn son administrados mediante inhalación a travØs de un dispositivo de
30 distribución comn, en donde Østos pueden ser formulados en la misma o en diferentes
composiciones farmacØuticas.
En la modalidad mÆs preferida, el antagonista de M3 de la invención y el corticosteroide estØn ambos presentes en la misma composición farrnacØutica y son administrados mediante inhalación a travØs de un dispositivo de distribuciOn comün.
35 En un aspecto, la invenciôn proporciona una combinación como se define en la presente, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composiciôn farmacØutica simple.
Una composiciOn farmacØutica dicha se puede preparar at mezclar y procesar un antagonista M3 de la invenciOn, un corticosteroide y otros aditivos y/o portadores

7

opcionales mediante mØtodos conocidos per Se.
Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de
í a invenciOn, el corticosteroide y cualesquiera otros compuestos activos opcionales
pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, dependiendo de la
5 naturaleza del trastorno que va a ser tratado, por ejemplo, oralmente (como jarabes,
tabletas, cØpsulas, pastillas, preparaciones de liberaciOn controlada, preparaciones de solución rapids, pastillas, etc.); tópicamente (como cremas, unguentos, lociones, roclos nasales o aerosoles, etc.); mediante inyección (subcutÆnea, intradØrmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o mediante inhalaciôn (como un polvo seco, una solución, una
10 dispersiOn, etc.).
Las formulaciones farmacØuticas pueden ser presentadas convenientemente en
forma de dosis unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los mØtodos bien conocidos en la tØcnica de la farmacia. Todos los mØtodos incluyen el paso de poner el o
los ingredientes activos en asociaciOn con el portador. En general, las formulaciones son
15 preparadas at poner uniforme e Intimamente en asociacIOn el ingrediente activo con
portadores liquidos o portadores sóUdos finamente divididos, a ambos, y luego, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.
Las formulaciones de Ia presente invenciOn adecuadas para la administraciOn oral
pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cØpsulas, sacos o tabletas,
20 cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo
o grØnulos, como una solución o una suspensiOn en un liquido acuoso o un liquido no acuoso; o como una emulsiOn liquida aceite en agua a una emulsiOn liquids agua en aceite. El ingrediente activo puede tamblØn ser presentado coma un bob, electuarlo a pasta.
25 Una formulaciôn de jarabe consistirÆ engeneral de una suspensiOn o solución del compuesto o sal en un portador liquido, por ejemplo, etanol, aceites naturales, sintØticos o semi-sintØticos tales coma aceite de cacahuate y aceite de oliva, glicerina y agua con agente saborizante, edulcorante y/o colorante.
Donde la composición estÆ en la forma de una tableta, puede ser utilizado
30 cualquier portador farmacØutico rutinariamente utilizado para la preparaciOn de
formulaciones sOlidas. Los ejempbos de tales portadores incluyen celulosas, estearatos tales como estearato de magnesio 0 Æcido esteÆrico, talco, gelatina, acacia, almidones, lactosa y sucrosa.
Una tableta puede ser elaborada mediante la conversiOn a moldeo, opcionalmente
35 con uno o mÆs ingredientesaccesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas
mediante la compresiOn en una mÆquinaadecuada del ingrediente activo en una forma de
flujo libre, tat como un polvo o grØnulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, lubricantes, agentes surfactantes o agentes dispersantes.
Las tabletas moldeadas pueden ser elaboradas mediante et moldeo en una mÆquina

L!J

adecuada de una mezcla de Is mezcla en polvo quo comprende los compuestos activos, humedecida con an diluyente liquido inerte y opcionalmente secada y tamizada. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o estriadas y pueden ser formuladas pars proporcionar la liberación modificada (par ejemplo, lerita o controlada) del ingrodiente
5 activo en Østas.
Donde la composiciOn estÆ en la forma de una câpsula, Os adocuado cualquier enØapsulamiento rutinario, por ejemplo, utilizando los portadores anteriormente mencionados en una cÆpsula degelatina dura. Donde la composicion estÆ en la formade
una cÆpsula de gelatina suave, puede ser considerado cualquier portador farmacØutico
10 rutinariamente utilizado para preparar dispersiones a suspensiones, par ejemplo, gomas
acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y son incorporados en una cÆpsula do gelatina

suave.

Las composiciones de polvo seco para la distribución tOpica al pulmOn por
inhalaciôn pueden, par ejemplo, ser preseritadas en diferentes sistemas de envasado
15 primarlo, tales coma cÆpsulasy cartuchos por ejemplo de gelatina o blisteres por ejemplo
do papel aluminio laminado, para el uso en un inhalador a insuflador.
El envasado de la formulaciOn puede ser adecuado para la distribuciOn do dosis
unitaria o do dosis m(iltiples. En el caso de Ia distribuciôn de dosis multiples, la formulaciôn puede ser predosificada a dosificada en el uso. Los inhaladores de polvo seco
20 son de este modo clasificados en dos grupos: (a) dosis simple, (b) dosis de unidades
multiples y (c) dispositivos de dosis mCiltiples.
Las formulaciones contienen en general una mezcla de polvo de una mezcla pars
la irihalaciôn de los compuestos de la invención y una base do polvo adecuada (sustancia portadora) tel como Iactosa a almidón. So prefiere el uso do la lactosa. Cada cÆpsulao
25 ôartucho puede contener en general ontre 2 ig y 400 p.g de cada ingrediente
terapØuticamente activo. Alternativamente el o los ingredientes activos pueden ser presentados sin excipientes.
Para inhaladores do dosis simple de este primer tipo, las dosis simples han sido
pesadas par el fabricante en recipientes pequeæos, los cuales son principalmente
30 cÆpsulas de gelatina dura. Tiene que ser tomada una cÆpsula do una caja o recipiente
separado e insertada en un area do receptÆculo del inhalador. En seguida, la capsule tiene. que ser abierta 0 perforada con espigas o cuchillas cortadoras con el fin de permitir
quo parte de Is corriente de aire do inspiracion pase a travØs de la cÆpsula para el atrapamiento del polvo, o para descargar el polvo desde la cÆpsula a travØs de estas
35 perforaciones, par medio de la fuerza centrifuge durante la inhalaciôn. DespuØs de la
inhalaciôn, la cÆpsula vacia tiene que ser retirada del inhalador nuevamente. Principalmente, el desensamblaje del inhalador es necesario pars insertar y retirar la cØpsula, Ia cue! es una oporaciOn quo puede ser dificil y problemÆtica para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados al uso do las cÆpsulas degelatina dura pars

polvos de inhalación son (a) la pobre protección contra la captaciOn de humedad desde el airs ambiental, (b) los problemas con la apertura o perforacön despuØs de que las cthpsulàs han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo cual provoca fragmentaciOn 0 indentaciôn, y (c) la posible inhalación de fragmentos de cÆpsula.
5 AdemÆs, para un nümero de inhaladores de cÆpsulas, ha sido reportada la expulsiOn
incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).
Algunos inhaladores de cÆpsulas tienen un depOsitoa partir del cual pueden ser transferidas las cÆpsulas individuales hacia una cÆmara de recepciôn, en la cual tiene lugar la perforaciOn del vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros
10 inhaladores de cÆpsula tienen depOsitosde revoltura con cÆmarasde cÆpsula que pueden
ser puestas en linea con el conducto de airs para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos W091/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias multiples, junto con inhaladores tipo blister, los cuales tienen un numero limitado de dosis unitarias en suministro sobre un disco o sobre una tira.
15 Los inhaladores de tipo blister proporcionan mejor protecciOn contra la humedad del medicamento, que los inhaladores de cÆpsula. El acceso al polvo es obtenido mediante la perforaciOn de la cubierta asi como del papel aluminio del blister o mediante desprendimiento de la hoja de cubierta. Cuando una tira de blister es utilizada en vez de
un disco, el nümero de dosis puede ser incrementado, pero es iriconveniente que el
20 paciente reemplace una tira vacia. Por lo tanto, tales dispositivos son a menudo
desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la tØcnica utilizada para transportar la tira y abrir las bolsas de blister.
Los inhaladores de dosis multiples no contienen cantidades premedidas de la formulaciOn en polvo. Estos consisten de un recipients relativamente grande y un
25 principio de medióiOn de dosis que tiene que ser operado por el paciente. El recipiente
Ileva dosis mtItiples que son aisladas individualmente a partir del polvo a granel, mediante desplazarniento volumØtrico. Existen diversos pnincipios de medición de dosis, incluyendo
las membranas giratonias (por ejemplo, patents Europea No. EP0069615) o discos (por ejemplo, patents BnitØnica No. 2041763; patents Europea No. 0424790; patents Alemana
30 No. 4239402 y patents Europea No. 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, patente
Europea No. 0166294; patents BritÆnica No. 2165159 y documento WO 92/09322) y conos truncados giratonios (por ejemplo, WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que ser Ilenadas con el polvo desde el recipiente. Otros dispositivos de dosis multiples tienen deslizaderas de medición (por ejemplo, patente de los Estados Unidos
35 No. 5201308 y documento WO 97/00703) o Ømbolos de mediciôn con un hueco local o
circunferencial para desplazar un cierto volumen del polvo desde el recipiente hacia una cÆmara de distribuciOn 0 un conducto de aire, por ejemplo, la patente Europea No. 0505321, documentosWO 92/04068 y WO 92/04928.
La medición reproducible de la dosis es uno de los intereses mayores para los

10

cç1

dispositivos inhaladores de dosis mCltiples.
La formulación en polvo tiene que mostrar propiedades de flujo buenas estables,
debido a que el Henado de las copas o cavidades de medición de dosis es principalmente
bajo Is influencia de la fuerza de gravedad.
5 Para los inhaladores de dosis simple recargada, de dosis unitarias multiples, la
precision reproducibilidad de la mediciôn de dosis puede ser garantizada por el fabricante. Los inhaladores de dosis multiple por una parte pueden contener un nUmero mucho mayor de dosis, mientras que at rtümero de manejo para aprestar una dosis es en general mÆs. bajo.
10 Debido a que la corriente de aire inspiratoria en los dispositivos de dosis multiples
as a menudo directs a travØs de la cavidad de medición de la dosis, debido a qua los sistemas de medición de dosis masivos rigidos de los inhaladores de dosis multiples no pueden ser agitados por esta corriente de sire inspiratoria, la mass de polvo simplemente arrastrada desde la cavidad es obtenida poca desaglomeración durante la descarga.
15 En consecuencia, son necesarios medios de desintegración separados. No
obstante, en la prÆctica, Østos noson siempre parte del diseæo del inhalador. Debido at nümero alto de dosis en los dispositivos de dosis mCiltiples, Is adhesion del polvo sobre
las parades internas de los conductos de aire los medios de desaglomeraciOn, deben
ser reducidos at minimo y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes, sin
20 afectar las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis multiples
tienen recipientes de fÆrmacosdesechables qua pueden ser reemplazados despuØs de
que ha sido tornado el nUmero prescrito de dosis (por ejemplo, WO 97/000703). Pars tales inhaladores de dosis multiples semi-permanentes con recipientes de fÆrmacos desechables, los requerimientos para prevenir la acumulación del fÆrmaco son aün mÆs
25 estrictos.

Aparte de las aplicaciones a travØs de los inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invenciôn pueden ser adrniriistradas en aerosoles que operan gases propelentes o por rnedio de los denominados atomizadores, por medio de los cuales pueden ser rociadas las soluciones de sustancias farmacológicamente activas, bajo alta
30 presión, de modo qua resulta una niebla de particulas inhalables. La ventaja de estos
atomizadores as qua el uso de los gases propelentes puede ser completamente omitido.
Tales atomizadores son descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente del PCT.
No. WO 91/14468 la Solicitud de Patente Internacional No. WO 97/12687, haciØndose
aqul referencia a los contenidos de las mismas.
35 Las composiciones de roclo o aspersiOn para la distribuciOn tOpics at pulmón por
inhalaciOn pueden ser por ejemplo formuladas como soluciones o suspensiones acuosas
o coma aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados tales coma un inhalador
de dosis medida con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalaciOn pueden ser ya sea una suspensiOn o una soluciOn o

11

tienen en general el o los ingredientes activos y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo a clorofluorocarburo quo contiene hidrógeno, o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometa no, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-hepta
5 fluoro-n-propano o una mezcla do los mismos. Puede ser tamblØn utilizado como
propelente diOxido de carbono u otro gas adecuado. La composiciôn en aerosol puede estar libre de excipientes diferentes del propelente y puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la tØcnica, tales.como surfactantes, por ejemplo, Æcido oleico a lecitina y co-solventes por ejemplo etanol. Las
10 formulaciones presurizadas en general serØn conservadas en una lata de aluminjo o
recipiente (par ejemplo, una lata de aluminic) cerrada con una vâlvula (por ejemplo, una vØlvula do dosificaciôn) y ajustada en un accionador provisto con una pieza bucal.
Los medicamentos para la administración por inhalación tienen deseablemente un
tamaæodo partIcula controlado. El tamaæodo particula öptimo para (a inhalación hacia el
15 sistema bronquisl es usualmente do 1-10 p.m, preferentemente 2-5 pm. Las particulas que
tienen un tamaæo por arriba de 20 p.m son en general demasiado grandes cuando son inhaladas para ilegar a las vIas respiratorias pequeæas. Para alcanzar estos tamaæos de particula, las partIculas del ingrediente activo como son producidas pueden ser reducidas
en tamaæopor medios convencionales, par ejemplo, mediante micronización a tØcnicas do
20 fluido supercrltico. La fracción deseada puede ser separada modiante clasificaciôn por
aire tamizado. Preferentemente, las particulas serÆn cristalinas.
El logro de una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados, es difIcil
debido a su pobre capacidad de flujo y a su extrema tendencia a la aglomeraciOri. Para
mejorar la eficiencia de (as composiciones de polvo seco, las particulas deberi ser
. 25 grandes mientras estØn en el inhalador, pero pequeæas cuando son descargadas en el
tracto respiratorió.. De este modo, es en general empleado un excipiente tal como lactosa,
manitol a glucosa. El tamaæode particula del excipiente serÆusualmente mucho mayor
quo el medicamento inhalado dentro de la presente invenciOn. Cuando el excipiente es
lactosa, Øste tIpicamente estarÆ presente como lactosa molida, preferentemente alfa-
30 lactosa cristalina monohidratada.
Las composiciones de aerosol presurizadas serØn Ilenadas en general en latas equipadas con una vØlvula, especialmente una vØlvula de dosificación. Las latas pueden
ser recubiertas opcionalmente con un material plÆstico, par ejemplo, un polimero do fluorocarburo, como se describe en W096/32150. Las latas estarØn equipadas en un
35 accioriador adaptado para la distribuciOn bucal.
Las composiciones tipicas para (a administraciOn nasal incluyen aquellas anteriormente mencionadas para la inhalaciOn, incluyen ademÆs composiciones presurizadas en la forma do una solución o suspension en un vehIculo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales coma

12

amortiguadores, antimicrobianos, agentes mucoadhesivos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, los cuales pueden ser administrados por bomba nasal
Las formulaciones dØrmicas y transdØrmicas tipicas comprenden un vehIculo
5 acuoso o no acuoso convencional por ejemplo, una crema, urguerito, loción o pasta, o
estÆn en Ia forma deun emplasto medico, parche o membrana.
Las proporciones en las cuales (a) el corticosteroide y (b) el antagonista de los
receptores muscarinicos M3 pueden ser utilizados de acuerdo a la invención, son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en la
10 forms de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elecciôn de los compuestos (a) y
(b), las proporciones en peso que pueden ser utilizadas dentro del alcance de la presente invenciOn varlan con base en diferentes pesos moleculares de las diversas formas salinas. Las combinaciones farmacØuticas de acuerdo a la invenciôn pueden contener (a)
y (b) çeneralrnente en uris proporción en peso (b):(a) en el intervalo de 1:100 a 100:1,
15 preferentemente de 1:50 a 50:1.
Las proporciones en peso especificadas en seguida estÆn basadas en el
compuesto (b) expresado como bromuro de (3R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2ilacetoxi)1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano y los corticosteroides budesonida y dipropionato
de beclometasona, los cuales son particularmente preferidos de acuerdo a la invención.
20 Las combinaciones farmacØuticas de acuerdo a la invenciOn pueden contener (a) y (b) en el caso de budesonida, por ejemplo, en una proporciOn en peso (b):(a) en el intervalo de 1:10 a 50:10, preferentemente de 1:5 a 10:1, preferentemente de 1:4 a 5:1, Ia mÆspreferentemente de 1:2 a 2:1.
Las composiciones farmacØuticas de acuerdo a la invención que contienen las
25 combinaciones de (a) y (b) son normalmente administradas de modo que el bromuro de
3(R)-(2-hidroxi2,2-ditien-2-ilacetoxi)1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano y la budesonida estÆnpresentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000 p.g, preferentemente de
10 a 2000 p.g, mÆspreferentemente desde 15 a 1000 p.g, mejor aün de 20 a 800 jig por dosis simple.
30 Par ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a Østa, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de 3(R)-O2-hidroxi-2,2-ditien-2iIacetoxi)-1-(34enoxipropiI)- 1-azoniabiciclo[2.2.2]octano coma (b) y budesonida se utiliza como (a), las composiciones
de acuerdo a la invención pueden contener par ejemplo de 20 a 1000 ig de bromuro de 3(R)(2hidroxi-2,2-ditien-2-iIacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano y de
35 50 a 500.tg de budesonida.
Por ejemplo, las combinaciones de sustancia activa de acuerdo a la invención pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 - azoniabiciclo[2.2.2}octano y (a) en el caso de dipropionato de beclometasona, en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:100 a 50:1,

13

preferentemente 1:50 a 30:1, preferentemente 1:10 a 20:1, lo mâs preferentemente de 1:5
a 10:1.

Las composiciones farmacØuticas de acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son usualmente administradas de modo que el bromuro de
5 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-Uacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)1 azoniabicicIo[2.2.2]octano y
dipropionato de beclometasona estÆnpresentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000 preferentemente de 50 a 2000 tg, mÆs preferentemente de 100 a 1000 gg, aün mâs preferentemente de 200 a 800 pg por dosis simple.
Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invenciôn a Østas, las combinaciones en
10 las cuales se utiliza el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)
1-azonIabiciclo[2.2.2]octano como (b) y dipropionato de beclometasona es utilizado como
(a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a
1000 l.Lg del bromuro de 3(R)-(2-hidroxi2,2-ditien-2-iIacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -
azoniabiciclo[2.2.2]octano y de 20 a 800 tg de dipropionato de beclometasona.
15 Los ejemplos anteriormente mencionados de las posibles dosis aplicables para las
combinaciones de acuerdo a la invención, deben ser entendidos como referentes a dosis
por aplicación simple. No obstante, estos ejemplos no deben ser entendidos como excluyentes de la posibilidad de administrar las combinaciones de acuerdo a la invención varlas veces. Dependiendo de la necesidad mØdica, los pacientes pueden recibir tamblØn
20 aplicaciones inhalativas miItiples. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las
combinaciones de acuerdo a la invención por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos
o tres bocanadas con un inhalador de polvo 0 Ufl MID, etc) en la maæanade cada dia de tratamiento. Ya que los ejemplos do dosis anteriormente mencionados son Cinicamente
para ser entendidos como ejemplos do dosis por aplicaciOn simple (por ejemplo, por
. 25 bocanada), la aplicación multiple de las combinaciones do acuerdo a la irivención conduce
a dosis multiples de los ejemplos anteriormente mencionados. La aplicación do las combinaciones de acuerdo a la invención puede ser por ejemplo una vez at dla o dependiendo do la duraciOn do acción del agente anticolinØrgico, dos veces at dIa o una
vez cads 2 3 dias,
30 Preferentemente, la composiciOn estØ en forma do dosis unitaria, por ejemplo, la
tableta, cÆpsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una dosis simple.
Cada unidad do dosis contiene adecuadamente de 20 tg a 1000 pg y preferentemente de 50 g a 400.tg do un antagonists do M3 de acuerdo a la invención, 0
35 una sal farmacØuticamente aceptable del mismo, y I p.g a 800 jig y preferentemente de 20
g a 500 j.Lg do un corticosteroide do acuerdo a la invenciOn.
La cantidad de cada ingrediente activo que es requerido para lograr un efecto terapØutico, por supuesto, variarÆ con el ingrediente activo particular, la ruta do administraciôn, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno particular o enfermedad que se

5

10

15

20

25

30

14

trate.

Los ingredientes activos pueden ser administrados de I a 6 veces at dia, suf(centes pars mostrar la actividad deseada. Preferentemente, los ingredientes activos
son administrados una a dos veces at dia.
Se contempla qua todos los agentes activos podrIan ser administrados at mismo tiempo, o muy cerca en el tiempo. Altemativamente, uno o dos ingredientes activos podrran ser tornados en la maæana yel o los otros posteriormente an el dia. 0 en otro escenarlo, uno a dos ingredientes activos podrian ser tomados dos veces at dia y el otro una vez at dia, ya sea at mismo tiempo conforme ocurra una de las dosificacionesdos veces at dia, o separadamente. Preferentemente, at menos dos y mâs preferentemente todos los ingredientes activos podrfan ser tornados conjuritamente at mismo tiempo. Preferentemente, at menos dos y preferentemente todos los ingredientes activos podrian ser administrados como una mezcta.

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo a la invención son preferentemente administradas en la forma de composiciones para inhataciôn distribuidas con ayuda de irihaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, no obstante, as posibte cualquier otra forma o aplicacióri parenteral u oral. Aqul, la apticación de las composiciones inhaladas ejemptifica la forma de apticación preferida, especiatmente en la terapia de las enfermedades obstructivas de los pulmones, o para at tratamiento del

asma.

Las siguientes formas de preparaciOn son citadas como ejemplos de formulación:

Ejemplo I Polvo inhalable

[Ingredients Cantidad en tg
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclo[2.2.2]octano

100

Budesonida 200 Lactosa 10.200

Ejemplo 2 Polvo inhalable

Ingrediente Cantidad en pg bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclo[2.2.2]octario

100

Propioriato de beclometasona 125 Lactosa 10.275

Ejemplo 3 Polvo inhalable

Ingredlente Cantidad en pg bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxl)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclo[2.2.2]octano

100

Propioriato de fluticasona 125
Lactosa 10.275

Ejemplo 4 Polvo inhalable

0

15

Ingrediente Cantidad en pg bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclo[2.2.2]octano

100

Furoato de mometasona 250
Lactosa 10.150

Ejemplo 5 Polvo inhalable

ingrediente Cantidad on pg bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-flacetoxl)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclqf2.2.2loctano

100

Ciclesonida 250
Lactosa 10.150

5 Ejemplo 6 Aerosol

10

15

20

25

Ingrediente en peso bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-Hacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclo[2.2.2octano

0.33

Budesonkla 0.55
Lecitina 0.27
TGI34a:TG2272:3 Hasta 100

Ejemplo 7 Aerosol

Ingredients en peso
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1
azoniabiciclo[2.2.2]octano

0.25

Propionato de fluticasona 0.40
Miristato de isopropilo 0.10
TG 227 Hasta 100

Actividad farmacológica
Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapØutico inesperadamente benØfico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio si un antimuscarinico do la invención es utilizado con uno o mØs corticosteroides. En vista de este efecto, las combinaciones farmacØuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis pequeæas quolas que podrIan ser el caso con los compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados, tal como puede ocurrir cuando se administran los corticosteroides, por ejemplo.
Las composiciones antenores son ejemplos especIficos de modatidades preferidas
do la invención, en donde un antagonista do M3 do la invención es combinado con un corticosteroide. Estas nuevas combinaciones presentan ventajas terapØuticas significativas con respecto a las combinaciones de los antagonistas M3 y un corticosteroide ya conocido en la tØcnica.
En particular, la combinación do un antagonista M3 do la invenciOn con un corticosteroide tal como budesonida o beclometasona, produce significativa y consisteritemente mÆs inhibición de la respuesta contrØctil del anillo traqueal hacia los alergenos, que una combinaciôn terapØuticamente equivalente de bromuro de tiotropium con budesonida o becbometasona.

16

Los siguientes ejemplos comparativos describen. las propiedades ventajosas do las combinaciones que compreriden of antagonista M3 do la invenciOn, es decir of bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-22-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1 -azoniabcicIo[22.2]octano (compuesto 1).

5 Material y MØtodos
Cobayos Durkin-Hartley machos (quo pesaban 380-420 g) do Harlan IbØrica (St.
Feliu de Codines, Espaæa)son utilizados. Estos son alojados, con acceso libre a alimento
y agua, en habitaciones mantenidas a 22 – 2°C bajo un ciclo do luz-oscuridad do 12 horas hasta el iniclo del experimento.
10 Los animates son sensibilizados por medlo do dos sesionos de aerosolización con
una soluciOn do 5 mg/ml do ovoalbümir,a en los dIas cero y 7 del estudlo. El procedimiento de aerosolización consiste de dos nebulizaciones do 30 segundos (aparato
de cepillo de aire Efbe) con un intervalo de 5 minutos, con animates mantenidos en una caja do plexiglass por 10 minutos, desde of comienzo del procedimiento.
15 Entre los dIas 14 a 20 del cornienzo del experimento, los animates son sacrificados
y so retira of tejido traqueal. Se extirpa un anillo traqueal simple y se suspende en un baæo do órganos que contiene solución do Krebs. Una vez acoplado a un transductor isomØtrico do fuerza, Øste es sometido a una prueba de descanso basal do 1 g, equilibrada con una mezcla do 5% do CO2 en 02 y manteriida a 37°C.
20 Las preparaciorles se dejan equilibrar por un poriodo no menor do 60 minutos y
luego of vehIculo a el o los compuestos que van a ser probados, son agregados at baæo.
Los corticosteroides (si estÆn presentos)son agregados primeramente, y, despuØs de un periodo de ir,cubaciôn de 45 minutos, el antagonista do M3 es subsecuentemente agregado, permitiendo quo el sistema repose por otros 15 minutos. En este momenta, se
25 agrega ovoalbczmina (hasta una concentraciOn final en of baæo do 10 j.i.gIml) para
promover la respuesta contrÆctil quees medida inmediatamente.
Las respuestas contrÆctiles medidas con un transductor isomØtrico de fuerza son expresadas en mg.

30 Resultados
Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1. EFECTOS COMPARATIVOS DE BUDESONIDA, BECLOMETASONA Y SUS COMBINAC1ONES CON EL COMPUESTO I V TIOTROPIUM, SOBRE LA INHIBICION DE LA
35 CONTRACCION INDUCIDA POR EL ANTIGENO EN ANILLOS TRAQUEALES AISLADOS DE
COBAYO, SENSIBILIZADOS CON OVOALBUMINA
COMPUESTO NIJMERO RESPUESTA DE
DE CONTRACTIL A LA INHIBICION DE
ANIMALES OVOALBUMINA (en mg) LA RESPUESTA
PROBADOS (media–sem) CONTRACTIL
VEHICULO 23 886–108
BUDESONIDA (10 tM) 17 435–68 51
BECLOMETASONA (10.tM) 6 778–83 12
COMPUESTO 1 (10 1.tM) 9 325–81 63

17

BUDESONIDA(10.tM)
COMPUESTO 1 (10 M) 7 478–61 46
BECLOMETASONA;->10.tM)
TIOTROPIUM (10 M) 8 523–147 41
BUDESONIDA (10 xM)
TIOTROPIUM (10 tM) 6 612–109 31
BECLOMETASONA (10 IM)

Los resuitados resumdos en Is labia I y en la Figura I muestran los siguientes
efectos:

La budesonida sola produce un efecto consistente que inhibe la respuesta
5 contrÆctii, mientras que la beclometasona produce un efecto mÆs pequetSo. Los
resultados de la budesonida estÆn enconcordancia con aquellos reportados por Persson
et at. (tnt Arch Allergy Appi Immunol 1989; 88: 381-385) que concluyeron que Is budesonida redujo la sensibilidad a las contracciones impulsadas par lgE inducido por
. antigena, en anillos traqueales de cobayo.
10 Cuando el compuesto I es asociado con budesonida, pero manteniendo su tiempo
de incubación respectivo, Is inhIbición es mayor que aquella obtenida par la budesonida

sola.

Por otra parte, cuando el tiotropium es asociado con la budesonida, la inhibición es
Ilgeramente mÆs pequeæaque aquella provocada par el agente esteroide solo.
15 Cuando el compuesto 1. es asociado con la beclometasona, Is inhibición obtenida
es mayor que aquella promovida pot la beclometasona sola.
Cuando el tiotropium es asociado con is beclometasona, la inhibiciôn obtenida es
tambiØn mayor que aquella promovida por el agente esteroide solo, pero el efecto no es
tan grande corno aquel obtenido con el compuesto 1.
20 En cuaiquier caso, los efectos inhibitorias provocados por las asociaciones de los

.

S corticosteroides y el compuesto 1, son mayores que aquellos promovidos pot las
asociaciones de los mismos corticosteroides y et tiotropium.
En conclusion, el presente experimento sugiere que las asociaciones del
antagonista M3 de la presente invenciOn con agentes esteroides podrIa ser mÆs activo al
25 inhibir Is respuesta coritrâctit at antigeno, en anillos traqueales de cobayo, activamente
sensibilizados, que las asociaciones de tiotropium con los mismos agentes esteroides.
En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapØuticamente ventajosas, las cuales las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes.
30
BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura I muestra el efecto inhibitorio sobre Is contracciOn iriducida por el antIgeno en aniIIo traqueal aislado de cobayo, sensibilizado con ovoalbümina, de los corticosteroides solos o en combinación con los antagonistas de M3 de la presente
35 invenciOn.

WE

REIVINDICACIONES

1. Una combinaciOn, caracterizada porque comprende (a) un corticosteroide
y (b) un antagonista de los receptores muscarInicos M3 que es ci 3(R)-(2-hidroxi-2,2-
5 ditien-2-llacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azOfliabiCiClO[2.2.2]OctaflO en la forma de una sal
que tiene un anion X, que es un aniOn farmacØuticamente aceptable de un Æcido mono-o polivalente.
2. Una combinaciOn de conformidad con la reivindicaciOn 1, caracterizada
porque el antagonista del receptor muscarinico M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-
10 ditien-2-iiacetoxi)-1 -(3-fenoxipropii)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano.
3. La combinaciOri, de conformidad con cualquiera do la reivindicaciOn I 0
2, caracterizado porque ci corticosteroide se selecciona del grupo que comprende dexametasona, budesonida, beclometasona, triamcinoiona, dexametasona, mometasona, ciciesonida, fiuticasona, flunisolida, fosfato sOdico de dexametasona y Østeres de los
15 mismos, asi como el ester (S)-fluorometilico del Æcido 6a,9a-difluoro-17a-[(2-
furaniicarbonil)oxi]-1 I 13-hidroxi-I 6a-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-1 70-carbotioico.
4. La combinaciOn de conformidad con is reivindicación 3, caracterizado
porque el corticosteroide se selecciona del grupo que comprende budesonida dipropionato de beclometasona y furoato de mometasona.
20 5. La combinaciOn de conformidad con la reivindicaciOn 4, caracterizado porque ci corticosteroide es budesonida.
6. La combinaciOn de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado
porque ci corticosteroide es dipropionato de beclometasona.
7. La combinaciOn de conformidad con La reivindicación 4, caracterizado
25 porque ci corticosteroide es furoato de mometasona.
8. Una combinaciOn do conformidad con cualquiera do las reivindicaciones
I 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacØutica simple.
9. La combinaciOn de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
30 precedentes, caracterizado porque comprende ademÆs (c) otro compuesto activo
seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV (b) agonistas do 132, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de la egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para ci usa simultªneo, separado o secuencial.
10. La combinaciôn de conformidad con la reivindicaciOn 9, caracterizado
35 porque el compuesto activo (C) se selecciona del grupo que consiste do (a) inhibidores de
POE IV y (b) agonistas do 132.

LMALMA\ID-1 76270\WPCI 7153

A"000’

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO..
DIRECCION DE NUEVAS. CREACIONES C,

2020.. . ..

Bogota D.C., .

1 Abogado . . S.
EMILIO FERRERO . S

. Apôderado) . S

ASUNTO .. RadlcaciOn 06121209

TrÆmite 002. S
. . Evento 001
ACtUCiofl 430 S

S..   .. S *Oficio. . OO959
Folios... 005.....

Patente de lnvØnciöh . ... Patente de Modelo do Utilidad EJ

Via Nacional S.

. . S S S

 .  .

. . Via PCT fase nacional) Cap. I. Cap. II
S

No. Sol. Internacional SPCT/EP2005/005840 S
Fecha do Presentaciôn Internacional 31-05-2005

. 5 . Como resultado del examen de fonda, realizado con fundamento en el articulo 45 de
la Decision 486 do la ComisiOn de Is Comunidad Andina, so to comunica

1. Documentos estuthados: . S

5. i.i..bescriyoiôn:. (Folios: 50 a 97)., modificaciones (Folios: 191 a 207)..

.1.2. Reivindicaciones I a 17 (Folios: 98 a 101), modrllcadas I a 10 (Folio

S 13TabIas S - Folios: 209 y 210.

1.4.Rta del Solicitante: Folios: 185 a 189.

1.6 Pnondad 31 do mayo do 2004, ES P200401312.

S

2.. AnÆlisiedo Is Prioridad:

.. El objeto rØMndicado on Is presente solicitud coffesponde a Is pæodad

.3. Objeto de Is invención:

S

 La prØsente solicitud se titula: uCombiacIones quo comprenden agentes
 Æfltimuscarinicosy corticosteroides".

. : .. El.objeto do Is presents solicitud so refiere a combinaciones de ciertos agentes
S

antimuscarinicos con corticosteroides y a su uso en el tratamiento do trastomos S
 .respiratorios. S

Reivindicaciones I a 7 (folio: 208): Una combinación, caracterizada porque
comprende (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos
M3 que es el 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropit)-l-
azoniabiciclo[2.2.2]octano en la forma de una sat que tiene un anion X, que es un aniOn farmacØuticamente aceptable de un Æcidomono- o polivalente.

ReivindicaciOn 8 (folio: 208): Una combinaciôn de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 2, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composiciOn farmacØutica simple.

Reivindicaciones 9y 10 (folio: 208): La combinaciOn de conforrnidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende edemas (c) otro compuesto activo seleccionado de (a) inhibidores de PDE IV (b) agonistas de P2, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de la egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NKI para el uso simultÆneo, separado 0 secuenciai

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad clinica para las terapias contra el asma y el COPD con acciOn potente y setectiva y que tengan un perfil de acciOn ventajoso.

La soluciOn propuesta por la presente es solicitud consiste en una combinaciOn que comprende (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos
M3 que es 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoXi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -
azoniabiciclo[2.2.2]octano.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificô en la IPC A61 K 45/00, 311439, 31/58, 31/573; A61 11/00, 11/06, 11/08.

4. AnÆlisis dela(s) Oposición(es): (aiticulb 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones at objeto reivindicado.

5. DeterminaciOn del Estado de la TØcnica:

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 31-05-2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la tØcnica relacionados, con fecha de publicaciOn anterior a esta y se encontraron anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente
solicitud:

Fecha de

NO Documento Titulo Publicación

Novel quinuclidine derivatives and 18 de enero de Dl WO 01/04118 medicinal compositions containing 2001 the same
Novel quinuctidine derivatives and II de Julio de

D2 WO 02/053564 medicinal compositions containing 1 2002 the same
D3 WO 03/087094 New pyrrolidinium derivatives 23 de octubre de

2003

Dl: Derivados de quinucUdina y composiciones que los contienen.
02: Derivados de quinuclidina y composiciones qua los contieneri.
D3: derivados de pirroUdina que son agentes antimuscarinicos M3.

6. AnªUsis de patentabilidad (segün requisito) (articulo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo artfculo18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Una combinaciOn, caracterizada porque comprende (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 que es el 3-(R)-(2hidroxi-2,2-ditien-2-iIacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anion X, que es un aniOn farmacØuticamente aceptable de un Æcidomono- o polivalente.

La anterioridad WO 01/04118 (folios: 129 a 136), se relaciona con: derivados de quinuctidina y composiciones que los contienen; estos compuestos son antagonistas de los receptores muscarinicos M3 y sirven para el tratamiento de enfermedades respiratorias como par ejemplo la enfermedad obstructiva pulmonar (EPOC 0 COPO). Entre los derivados que se mencionan en este documento se encueritra el compuesto 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-itacetoxi)1 -(3-fenoxipropil)-1 -

16 puede

y sus sales como las de bromuro. Este compuesto se
puede emplear en combinaciOn con agonistas 132, esteroides, antialØrgicos a inhibidores de fosfodiesterasa IV.

El documento WO 02/053564 (folios: 137 a 141) se refiere a derivados de quinuclidina y composiciones que los contienen. Son agentes antimuscarinicos con un efecto potente y de larga duraciOn. Estos compuestos se pueden administrar solos o en combinaciOn con otros fØrmacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias, como par ejemplo agonistas 132, esteroides, fârmacos antialØrgicos, inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o antagonistas de leucotrieno 04 para administrarse en forma simultÆnea, parseparado o en forma secuencial para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La anterioridad WO 03/087094 (folios: 142 a 145) se relaciona con derivados de pirrolidina que son agentes antimuscarinicos M3. Estos compuestos se pueden administrar solos o en combinaciOn con otros fÆrrnacos para et tratamiento de enfermedades de tipo respiratorio como EPOC. Entre los fÆrmacos que se pueden administrar en el tratamiento estÆn: agonistas 132, esteroides, antialØrgicos, inhibidores de fosfodiesterasa IV, antagonistas de leucotrieno 04; se administran en forma simultÆnea,par separado o de manera secuencial.

Estas anterioridades evidencian la combinaciôn de un antagonista M3 y corticosteroides, as[como combinaciones con otro compuesto conocido y que puede pertenecer a una clase terapØutica como las siguientes: agonista 132, inhibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno. La combinaciOn de la presente solicitud es una consideraciOn comUnmente coriocida para la persona medianamente versada en la materia, segón los documentos adjuntos. De igual manera, no hay un efecto sorprendente debido al tercer componente conocido mencionado en las reivindicaciones 9 y.10, asl que esta combiriaciôn tamblØn resulta obvia para una persona medianamente versada en la materia.

El problema tØcriico planteado en esta solicitud: la necesidad clinica para las terapias contra et asma y el COPD con acciOn potente y selectiva y que tengan un perfil de acciOn ventajoso, se haba resuelto previamente mediante combinaciones de antagonistas M3 y corticosteroides ya conocidos(as). Par esta razón se considera que las combinaciones reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicaciOn(es) I a 10 de esta solicitud no menciona(n) una caracteristica que conceda un efecto inesperado o especial a las combinaciones, que pueda

RUI

considerarse como un aporte a la tØcnica, asl que son obvios(as) para una persona versada en la materia.

AdemÆs, puesto que D1 -D3 y D2-D3 divulgaban previamente compuestos antagonistas M3 y sus combinaciones para administrarse en forma simultÆnea,por separado o en forma secuencial junto con corticosteroides para el tratamiento de enfermedades respiratorias (folios: 129 a 145), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograrla el objeto de esta solicitud combinaciOn que comprende (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores muscarinicos M3 que es 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(34enoxipropil)-1 - azoniabiciclo[2.2.2]octano; de manera que para una persona medianamente versada en la materia seria obvio combinar estos documentos. Por Ic cual el objeto reivindicado puede carecer de Nivel Inventivo.

7. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as[:

NO Documento N° Reivindicaciones

afectadas Requisito que afecta
Dl WO 01/04118 1 a 10 Nivel Inventivo
D2 WO 02/053564 1 a 10 Nivel Inventivo
D3 WO 03/087094 I a 10 Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El seæorsolicitante presentô nuevos capitulo descriptivo y reivindicatorio, en donde suprime las referencias al producto, kit, paquete, mØtodos de tratamiento y usos medicos. lncluyo en las reivindicaciones 4 y 7 el corticosteroide furoato de mometasona, segin la pagina 3 de la descripción.

El seæor solicitante afirma lo siguiente: "... La combinación que reclama ml representada presenta una eficacia mejorada que se prueba en los ejemplos del capitulo descriptivo de la presente solicitud. Latabla 1, muestra que el efecto de la inhibición de la respuesta contrÆctil del anillo traqueal hacia los alØrgenos es significativamente mayor cuando el corticosteroide se utiliza en combinación con aclidinium que cuando el corticosteroide se combina con tiotropio..."(Folio: 186).

Se revisô la tabla I de la descripciôn y sus resultados (folios: 206 y 207) y se observô que si bien hay un aumento en la inhibiciOn de la respuesta contrÆctil cuando se emplean asociaciones de corticosteroides con el compuesto I (que corresponde al bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 - azoniabiciclo[2.2.2]octano), de todos modos la diferencia frente a los resultados cuando se administran los corticosteroides solos no es significativamente amplia.

AdemÆs, los documentos citados en el estudio de Fondo de la presente solicitud, sugieren que el compuesto 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 - azoniabiciclo[2.2.2]octano se puede administrar en combinaciôn con compuestos como los corticosteroides, per lo cual era obvio para una persona medianamente versada en la materia emplear este tipo de combinaciones o asociaciones para el tratamiento del asma y COPD, por lo cual el problema tØcnico planteado en la presente solicitud ya habria sido solucionado a partir de los documentos Dl-D3 y 132-
D3.

Con respecto al documento D3, el seæorsolicitante seæalalo siguiente: "... dicho documento no presenta el antagonista M3 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-iIacetoxi)-I-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]OCtaflO... Al no comprender D3 el antagonista M3 especifico de la presente solicitud, es claro que tampoco puede comprender las

combinaciones de dicho compuesto con un corticosteroide... es claro que la materia reindicada por mi representada es nueva e inventiva en vista de las enseæanzasde D3" (Folio: 188).

El documento WO 03/087094 en la pÆgina1, llneas 14 a 16 y 27 a 31 (folio: 143) enseæaque los antagonistas M3 se emplean para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por presentar un aumento en el tono parasimpÆtico, excesiva secreciôn glandular o por contracciôn del mCisculo liso; ejemplos de esta clase de enfermedades estÆn las de tipo respiratorlo como por ejemplo EPOC o COPD, bronquitis, asma, entre otras. Esta clase de compuestos se pueden usar solos o en asociaciOn con otros fÆrmacospertenecientes a las siguientes clases: agonistas 132, esteroides, inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o antagonistas de leucotrieno D4, en forma simultÆnea, por separado o en forma secuencial para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Este documento le da informaciôn clara a la persona medianamente versada en la materia de la existencia de la clase de combinaciones que el seæorsoflcitante estÆreclamando en la presente solicitud de patente. Con la informaciôn de Dl o de D2, resulta evidente la combinación del bromuro de 3-(R)-(2-hidroxi2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1 -(3-fenoxipropil)-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano con algunos de los corticosteroides conocidos que se relaciOnan en las reivindicaciones 3 a 7 (folio: 208).

En cuanto al documento D2, el seæorsolicitante indica: "... el mismo no enseæael antagonista M3 especifico de la presente solicitud... Al no presentar 02 el antagonista M3 especifico de la presente solicitud, no puede entonces comprender las combinaciones con corticosteroides que se presentan en la solicitud en referencia..." (Folio: 188).

El documento D2 revela un compuesto derivado de quinuclidina antagonista M3 muy cercano estructuralmente al compuesto mostrado en la presente solicitud; dicha anterioridad divulga combinaciones de dichos derivados con esteroides. AdemÆs, que se pueden administrar solos, en forma simultÆnea o secuencial para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Asi que este documento junto con Dl le sugiere a la persona medianamente versada en la materia la combinaciôn propuesta en la presente solicitud, y de esta manera solucionarel problema tØcnico planteado. Por lo tanto, los documentos citados sI afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En cumpli.miento del artIculo 45 de la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de la notificaciOn de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para (a concesiOn, se denegara la patente.

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

JOSÉ

71i:

LUIS SALAZARLÔPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requeriiento fue notificado por fijaciôn en lista, de fecha HI

EXAMINADOR TECNICO

CONCEPTO TECNICO No. 3685 Codigo No. 202005