

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 41
BOGOTÁ 8, C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121210- -00007-0000

Fecha: 2010-08-17 16:22:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

3611
8650
4814
7743

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.121.210
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: **"COMBINACIONES QUE
COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y AGONISTAS
BETA-ADRENÉRGICOS"**
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K 031/137, A61K 031/167, A61K 031/439, A61K 045/000, A61P
011/000, A61P 011/006, A61P 011/008
Fecha de solicitud : 30 de noviembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. 4858 notificado por fijación en lista del 9 de abril de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 4858 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 2 de Julio de 2010, solicité plazo de treinta días para atender el Oficio No. 4858. Al respecto, atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Claridad y unidad de invención del capítulo reivindicatorio:

Con relación a las objeciones realizadas por su Despacho al capítulo reivindicatorio y con fundamento en lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presentan nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por diez (10) reivindicaciones, los cambios realizados al nuevo pliego reivindicatorio son:

3.1 Se limita el nuevo capítulo reivindicatorio a un único concepto inventivo suprimiendo cualquier referencia al producto, kit, paquete, métodos de tratamiento y usos médicos.

3.2 Se modifica el capítulo descriptivo y las figuras de acuerdo a la limitación del nuevo capítulo reivindicatorio.

170
170

3.4 Deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego descriptivo y reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

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

4. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho manifiesta que la presente invención carece de novedad y nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos D1 (WO01/04118), D2 (WO02/053564) y D3 (WO03/087094) con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar queremos poner de presente que la presente solicitud trata de una combinación específica de la sal 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano con un β -agonista.

La combinación que reclama mi representada presenta un efecto ventajoso de ahorro cardiaco que se puede observar en los resultados de los ejemplos del capítulo descriptivo de la presente solicitud. La Tabla 1, muestra que una combinación de (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (compuesto 1) y formoterol que se le administra a perros Beagle muestra un menor ritmo cardíaco máximo con respecto a la combinación de tiotropio con formoterol. Además, la duración del efecto cronotrópico se reduce significativamente con la combinación de la presente solicitud. Se observaron resultados similares con las combinaciones de (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y salmeterol.

De acuerdo con lo que se menciona en la reivindicación 1 de la presente solicitud, el (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano es un antagonista de los receptores muscarínicos M3. Sin embargo, los antagonistas M3 son conocidos por involucrar efectos taquicárdicos colaterales, es decir que estos antagonistas M3 pueden incrementar el ritmo cardiaco.

177
777

No obstante, el (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano es uno de los pocos fármacos que tienen como particularidad una actividad favorable en cuanto a los efectos secundarios. Por lo tanto, se adjunta al presente memorial una GRÁFICA ANEXA que compara el efecto cronotrópico cardíaco del (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano en perros Beagle conscientes con el tiotropio, el cual es un antagonista muscarínico M3 conocido.

A partir de la gráfica es evidente que el efecto cronotrópico de (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano es significativamente menor en comparación con los otros antagonistas. Por lo tanto, (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano presenta un perfil de efectos secundarios cardíacos mejorado, lo cual permite que dicho fármaco se combine con los β -agonistas.

El documento D1 presenta una gran cantidad de compuestos entre los cuales se encuentra el (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano como un antagonista M3 nuevo. La tabla de actividad que se presenta en las páginas 25 a 26 de D1 compara la actividad de los nuevos compuestos que se presentan en dicho documento con dos antagonistas M3 conocidos (atropina e ipratropio). El documento D1 enseña en la página 26, líneas 16 a 18 que el nuevo antagonista M3 que se describe en dicho documento tiene una actividad "muy similar" a los antagonistas M3 utilizados como compuestos de referencia.

No existe una enseñanza clara en el documento D1 sobre una combinación específica de (a) el antagonista M3 (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y (b) un β -agonista. Por lo tanto, la materia que se presenta en la solicitud de mi representada es novedosa en vista de las enseñanzas de D1.

En relación con la falta de nivel inventivo de la presente solicitud en vista de D1, ponemos de presente que la invención de mi representada demuestra una ventaja terapéutica que no se presenta en el documento D1. Los ejemplos de la presente solicitud y la gráfica anexa muestran de forma clara que las combinaciones que se reivindican proporcionan una reducción estadística significativa en el ritmo cardíaco en comparación con combinaciones de β -agonista con otros antagonistas M3.

Las ventajas terapéuticas no se presentan en WO01/04118. No existe ninguna enseñanza o sugerencia en D1 que el (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano puede combinarse con un β -agonista para lograr un efecto ventajoso de ahorro cardíaco. Por el contrario, D1 sugiere que la actividad de los nuevos fármacos que se presentan en dicho documento es "similar" a la de los anteriores antagonistas M3. Tal y como

se explico anteriormente, el efecto ventajoso de ahorro cardiaco asociado con la combinación de fármacos de la presenta invención no se observo con los antagonistas M3 previos, tal como el tiotropio.

Por lo anterior, se puede concluir que la presente solicitud tiene altura inventiva en vista de D1.

Con respecto al documento D3, dicho documento no presenta el antagonista M3 (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. Además, la formula general (I) en D3 no comprende el antagonista M3 de la presente solicitud porque dicha formula contiene una unidad de pirrolidinio en cambio de una quinuclidina central. Al no comprender D3 el antagonista M3 específico de la presente solicitud, es claro que tampoco puede comprender las combinaciones de dicho compuesto con un β -agonista. Además, D3 no enseña o sugiere de ninguna forma las ventajas terapéuticas que se pueden encontrar con las combinaciones del antagonista M3 de la presente solicitud con un β -agonista. Por lo anterior, es claro que la materia reivindicada por mí representada es nueva e inventiva en vista de las enseñanzas de D3.

En relación al documento D2, dicho documento no enseña el antagonista M3 específico 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano porque R_5 no puede ser un grupo tienil. Al no presentar D2 el antagonista M3 específico de la presente solicitud, no puede entonces comprender las combinaciones con β -agonistas que se presentan en la solicitud en referencia. Además, tal y como se explico anteriormente, existen ventajas terapéuticas asociadas con las combinaciones específicas de la presente solicitud. Por lo anterior, es claro que el contenido del documento D2 no afecta la novedad y/o el nivel inventivo de la presente solicitud.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, las objeciones por novedad y nivel inventivo que hizo su Despacho quedan subsanadas, ya que al realizar una comparación elemento por elemento de la invención con las anterioridades citadas, se puede concluir que las mismas no contienen todas las características técnicas reivindicadas en la presente solicitud.

Por último, consideramos relevante poner de presente, que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud fue aceptado en Europa y fue otorgado el derecho de patente con número EP-B-1763368.

El otorgamiento de esta patente para el mismo invento acá reivindicado por otra oficina de patentes tiene especial relevancia en el presente caso, puesto que esta información sirvió de

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ALMIRALL, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 35.456.344 TP 23.555
4	Número de expediente: 06.121.210	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: <i>Luz Clemencia de Paez</i> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS Y AGONISTAS B -ADRENÉRGICOS.

La presente invención se refiere a nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con agonistas (β -adrenérgicos, procedimientos para su producción y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas β -adrenérgicos, en particular los agonistas β 2-adrenérgicos, y los agentes antimuscarínicos, en particular los antagonistas de los receptores M3 muscarínicos, son dos clases de fármacos broncodilatadores útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se sabe que ambas clases de fármacos pueden usarse en combinación. Las solicitudes de patentes internacionales WO0238154 y WO03000241 describen algunos ejemplos de estas combinaciones.

Como consecuencia directa de su mecanismo de acción los agonistas β -adrenérgicos y los agentes antimuscarínicos producen efectos secundarios similares sobre el corazón. Estos efectos secundarios son más prominentes y frecuentes cuando ambas clases de fármacos se usan en combinación, por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, dolencias similares a angina y arritmias, limitando por tanto el valor terapéutico de la combinación, especialmente en pacientes con un trastorno cardíaco subyacente.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que una combinación de cierto grupo de antagonistas de los receptores M3 muscarínicos (en lo sucesivo denominados antagonistas de M3 de la invención) con agonistas β 2-adrenérgicos (en lo sucesivo denominados β 2-agonistas) producen efectos secundarios sobre el corazón significativamente menores, tales como taquicardia, que las combinaciones propuestas en la técnica, manteniendo sin embargo una fuerte actividad en el tracto respiratorio.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer una combinación que comprende (a) un β 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.

176
176

De forma típica, el antagonista de los receptores muscarínicos M3 es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

De forma típica, la combinación contiene los ingredientes activos (a) y (b) que forman parte de una única composición farmacéutica individual.

Para evitar dudas, se desea que el término 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano incluyan las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden existir en forma de solvatos, es decir, en forma de hidratos y todas estas formas también están dentro del alcance de la presente invención. Además, las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden existir en forma amorfa o en forma de diferentes polimorfos dentro del alcance de la presente invención.

Las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3.

De forma típica, dicha enfermedad respiratoria es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial o rinitis, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

De forma típica, el citado paciente humano o animal sufre un estado patológico cardíaco previamente existente o un estado que se agravaría con taquicardia, por ejemplo, pacientes que tienen arritmia cardíaca, hipo o hipertensión, angina o molestias del tipo angina, historia de infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria previamente existentes o pacientes ancianos. Con preferencia, dicho paciente es un ser humano.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un agonista p2; y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (1) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano), en asociación con (c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona además una combinación, producto, kit de partes o envase como se han descrito antes en los que dicha combinación, producto, kit de partes o envase comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de quinasa del egfr, (e) inhibidores de la quinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, por separado o secuencial. De forma típica, el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo consistente en (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides.

177
177

Una realización de la presente invención es que la combinación, producto, kit de partes o envase comprende (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (1) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β_2 como únicos compuestos activos.

También es una realización de la presente invención el uso de b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de fórmula (I) y en particular un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente (en particular bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) y (a) un agonista β_2 sin ningún otro compuesto activo para la preparación de un medicamento para uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a un efecto antagonista de M3 en un paciente humano o animal.

Los agonistas β_2 preferidos que se usarán en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolorirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfoneterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, hidrocloreto de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida monohidratado, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-([3-(2-feniletotoxi)propil]sulfonil)etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol y 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino]etanol opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y

178
178

sus mezclas y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

Los agonistas β_2 preferidos para usar en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolorirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos compatibles farmacológicamente.

Puesto que los antagonistas de M3 de la invención tienen una larga duración de la acción, se prefiere que se combinen con los β_2 agonistas de acción prolongada (también conocidos por su acrónimo en inglés LABA). Los fármacos combinados podrían ser administrados entonces una vez al día.

Los LABA particularmente preferidos son formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Son más preferidos salmeterol, formoterol y QAB-149. Son todavía más preferidos salmeterol y formoterol, en particular xinafoato de salmeterol y fumarato de formoterol.

Los ácidos siguientes pueden ser considerados ejemplos representativos de ácidos formadores de sales de adición de ácidos adecuadas de los antagonistas β_2 : ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, o ácido maleico. Además pueden emplearse mezclas de los ácidos antes mencionados.

Una realización particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista M3 de la invención con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

Una realización particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista M3 de la invención con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

Otra realización de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

De acuerdo con una realización de la invención, el β_2 es formoterol, en particular fumarato de formoterol.

De acuerdo con una realización de la invención, el β_2 es salmeterol, en particular xinafoato de salmeterol.

Las combinaciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrienos D4 e inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de p38-quinasa, y/o antagonistas de del receptor NK1.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los antagonistas de M3 de la invención y los agonistas $\beta 2$ son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidroccloruro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidroccloruro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietíl)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil) ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur. Respir. J. 2003, 22 (Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 de la invención y los $\beta 2$ agonistas son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, acetonato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, acetonato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de aiclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesiloato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolido, prednisona, fosfato de dexametasona sodio, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sodio, fosfafato de prednisolona sodio y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de LTD4 que pueden combinarse con antagonistas de M3 de la invención y $\beta 2$ agonistas son tomelukast, ibudilast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sodio, montelukast sodio, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sádica

del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico, sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)-carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4 (S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT/EP03/12581.

Ejemplos de inhibidores adecuados de egfr-quinasa que pueden combinarse con los antagonistas de M3 de la invención y los $\beta 2$ agonistas son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidrocloreuro de erlotinib, dihidrocloreuro de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Ejemplos de inhibidores de p38-quinasa adecuados que pueden combinarse con antagonistas de M3 de la invención y $\beta 2$ agonistas son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(terc-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin. Farmacol. Ter. 2004, 75 (2): AbstPII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 adecuados que pueden ser combinados con antagonistas de M3 de la invención y los $\beta 2$ agonistas son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant, hidrocloreuro de vofopitant, apreptant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2, 3-deshidro-tirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina C-1.7-O-3.1 lactona, N-bencil-N-metilamida de 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-Bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, sal con bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il-metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfínico; sal con 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol del ácido [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico (2:1), hidrocloreuro de 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidin] 2(S)-óxido y el compuesto CS-003 descrito en Eur. Respir. J 2003, 22 (Suppl. 45): Abst. P2664.

Las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de cualquier de trastorno que sea susceptible de mejorar por antagonismo simultáneo, concomitante o secuencial de los receptores M3 muscarínicos y estimulación de los receptores β -adrenérgicos, en particular de los receptores $\beta 2$ -adrenérgicos.

Ejemplos preferidos de dichos trastornos son los trastornos respiratorios, en los que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por

781
181

ejemplo asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el $\beta 2$ agonista y cualquier otro compuesto activo opcional pueden administrarse conjuntamente en la misma composición o en diferentes composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente vía.

En una realización preferida de la invención los compuestos activos de la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de liberación común, en el que pueden estar formulados en las mismas o diferentes composiciones farmacéuticas.

En la realización más preferida el antagonista de M3 de la invención y el $\beta 2$ agonista están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y se administran por inhalación a través de un dispositivo de liberación común.

En un aspecto la invención proporciona una combinación como la que se ha definido en la presente memoria caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una única composición farmacéutica.

Dicha composición farmacéutica puede prepararse al mezclar y procesar un antagonista M3 de la invención, un $\beta 2$ agonista y opcionalmente otros aditivos y/o vehículos por procedimientos conocidos per se.

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el antagonista de M3 de la invención, el $\beta 2$ agonista y cualquier otro compuesto activo opcional pueden administrarse por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno a tratar, e.g. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc.); por vía tópica (como cremas, ungüentos, lociones, pulverizaciones o aerosoles nasales, etc); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (en forma de un polvo seco, solución, dispersión, etc).

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el (los) ingrediente(s) activo(s) con el vehículo. En general las formulaciones se preparan por puesta en asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformación del producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un

líquido no acuoso; o como una emulsión líquida del tipo aceite-en-agua o una emulsión líquida del tipo agua-en-aceite. El ingrediente activo puede también presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante.

Cuando la composición esté en forma de una tableta, puede usarse cualquier vehículo habitual para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Una tableta puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de libre fluidez, tal como polvo, o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser revestidos o ranurados y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo, empleando los vehículos antes mencionados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula de gelatina blanda puede considerarse cualquier vehículo habitual para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica a los pulmones mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en diferentes sistemas de acondicionamiento primario (tales como cápsulas ó cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminado) para uso en un inhalador o insuflador.

El envase de la formulación puede ser adecuado para la administración de monodosis o multidosis. En el caso de suministro de multidosis la formulación puede pre-dosificarse o dosificarse durante el uso. Los inhaladores de polvo se clasifican en tres grupos: a) dispositivos de monodosis, (b) dispositivos de múltiples monodosis y (c) dispositivos de multidosis.

Las formulaciones contienen generalmente una mezcla de polvos para la inhalación de los compuestos de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede

contener generalmente entre 2 µg y 400 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente el (los) ingrediente(s) activo(s) pueden presentarse sin excipientes

Para inhaladores del primer tipo, las monodosis han sido incorporadas por el fabricante en pequeños envases, que más generalmente son cápsulas de gelatina dura. Se ha de tomar una cápsula de una caja o recipiente separado e insertarla en una zona de recepción del inhalador. A continuación la cápsula ha de ser abierta o perforada con pasadores o cuchillas cortadoras para permitir que parte de la corriente de aire inspirado pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vacía ha de ser retirada de nuevo del inhalador. La mayoría de las veces es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y engorrosa para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son: (a) mala protección contra la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas en la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o indentación, y (c) posible inhalación de fragmentos de cápsulas. Además, para cierto número de inhaladores de cápsulas se ha descrito una expulsión incompleta (véase por ejemplo Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un compartimento desde donde pueden transferirse las cápsulas individuales a una cámara receptora, en la cual tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en la solicitud de patente WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen compartimentos rotatorios en las cámaras para las cápsulas que pueden ser conectados al conducto de aire para descarga de la dosis (por ejemplo en las solicitudes de patentes WO91/02558 y GB 2242134). Dichos inhaladores pertenecen al tipo de múltiples monodosis junto con los inhaladores de blister, que tienen un número limitado de monodosis en el suministro a un disco o una tira.

Los inhaladores de blister proporcionan al medicamento una mejor protección contra la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la tapa, así como la lámina del blister o separando la lámina de la tapa. Cuando en lugar de un disco se usa una tira de blister, se puede aumentar el número de dosis, pero es un inconveniente para el paciente tener que reemplazar una tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son frecuentemente desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blister.

Los inhaladores de multidosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un sistema de medida que puede ser puesto en funcionamiento por el paciente. El recipiente lleva múltiples dosis que se aíslan individualmente de la masa de polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos sistemas de medida de dosis, incluyendo membranas

184
184

rotatorias (por ejemplo, EP0069715) o discos (por ejemplo, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos rotatorios (por ejemplo WO 92/00771), teniendo todos cavidades que han de ser llenadas con polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen placas correderas para medida (por ejemplo, US 5201308 y WO 97/00703) o empujadores de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el recipiente a una cámara de suministro o a un conducto de aire, por ejemplo EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos inhaladores de multidosis.

La formulación de polvo ha de presentar buenas y estables propiedades de flujo, porque el llenado de las copas o cavidades de medida de las dosis depende principalmente de la influencia de la gravedad.

Para inhaladores de monodosis y de múltiples monodosis recargables, la precisión y reproducibilidad de la medida deben estar garantizadas por el fabricante. Por otra parte, los inhaladores de multidosis pueden contener un número más alto de dosis, aunque el número de manipulaciones para cargar una dosis es generalmente inferior.

Debido a que la corriente de aire inspirado en los dispositivos multidosis por lo general entra directamente a través de la cavidad de medida de la dosis, y debido a que los sistemas de medida de las dosis de los inhaladores son macizos y rígidos, no pueden ser agitados por dicha corriente de aire inspirado, la masa de polvo simplemente es arrastrada desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia son necesarios medios de desintegración separados. Sin embargo, en la práctica no siempre son parte del diseño del inhalador. Debido al elevado número de dosis en los dispositivos multidosis, deben ser minimizadas la adherencia del polvo a las paredes interiores de los conductos de aire y a los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin afectar a las dosis residuales que van quedando en el dispositivo. Algunos inhaladores de multidosis tienen recipientes de fármaco desechables, que pueden ser reemplazados después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, WO 97/000703). Para tales inhaladores de multidosis semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, son aún más estrictos los requisitos para impedir la acumulación de fármaco.

Además de aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden administrarse desde aerosoles que funcionan con gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, mediante los cuales se pueden pulverizar bajo presión soluciones de sustancias farmacológicamente activas, de modo que se obtiene una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede prescindir del uso de gases propulsores.

185
185

Dichos atomizadores se describen, por ejemplo en la solicitud de patente PCT No. WO 91/14468 y la solicitud de patente internacional No. WO 97/12687, haciéndose referencia al contenido de las mismas.

Las composiciones pulverizables para administración tópica a los pulmones por inhalación pueden formularse por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medidas, con el uso de un gas propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser bien una suspensión o bien una solución y generalmente contienen el(los) ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado, tal como un fluorocarbono o un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También pueden usarse como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes u opcionalmente puede contener excipientes adicionales de la formulación bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico o lecitina y co-disolventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas estarán contenidas generalmente en un bote (por ejemplo un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y acoplado a un pulsador dotado de una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es usualmente $1-10\ \mu$, preferiblemente $2-5\ \mu$. Las partículas que tienen un tamaño superior a $20\ \mu$ son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las pequeñas vías respiratorias. Para conseguir estos tamaños las partículas del ingrediente activo, tal como se producen pueden ser reducidas por medios convencionales, tales como micronización. La fracción deseada puede separarse por clasificación por aire o tamización. Preferiblemente las partículas serán cristalinas.

Es difícil conseguir una alta reproducibilidad de la dosis con polvos micronizados debido a su defectuosa fluidez y extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan en el tracto respiratorio. Por tanto, generalmente se emplea un excipiente tal como lactosa o glucosa. En la presente invención el tamaño de partículas del excipiente será usualmente mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente es lactosa típicamente estará presente como lactosa molida, preferiblemente monohidrato de alfa-lactosa cristalino.

Las composiciones de aerosol presurizado generalmente se cargarán en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los botes pueden opcionalmente estar revestidos con un material plástico, por ejemplo un polímero

186

186

fluorocarbonado como se describe en WO96/32150. Se puede acoplar un recipiente a un pulsador adaptado para liberación bucal.

Composiciones típicas para administración nasal incluyen las mencionadas anteriormente para la inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en la forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte, tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales, tales como tampones, agentes antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad, y agentes modificadores de la viscosidad, que pueden administrarse por bombeo nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta en la forma de emplasto, parche o membrana medicados.

Las proporciones en las que (a) el agonista β_2 y (b) el antagonista de los receptores muscarínicos M3 se pueden usar conforme a la invención son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las relaciones en peso que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención varían en base a los diferentes pesos moleculares de las diversas formas salinas. Las combinaciones farmacéuticas conforme a la invención pueden contener (a) y (b), por lo general en una relación en peso (b):(a) que varía de 1 : 5 a 500: 1, preferiblemente de 1 :10 a 400: 1.

Las relaciones en peso especificadas más adelante se basan en el compuesto (b) expresado como bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-lazoniabicyclo[2.2.2]octano y las bases libres de los agonistas β_2 salmeterol y formoterol que se prefieren de forma particular conforme a la invención.

Las combinaciones farmacéuticas conforme a la invención pueden contener (a) y (b) en el caso de formoterol, por ejemplo, en una relación en peso (b):(a) que varía de 1 : 10 a 300: 1, preferiblemente de 1 : 5 a 200: 1, preferiblemente 1 : 3 a 1 50: 1, más preferiblemente de 1 : 2 a 100: 1.

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran normalmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-lazoniabicyclo[2.2.2]octano y el formoterol están presentes en dosis de 5 a 5000 μg , preferiblemente de 10 a 2000 μg , más preferiblemente de 15 a 1000 μg , mejor todavía de 20 a 800 μg por cada dosis.

Por ejemplo, sin limitar el alcance de la invención a las mismas, las combinaciones en las que se usa bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-lazoniabicyclo[2.2.2]octano como (b) y se usa fumarato de formoterol como (a), las composiciones conforme a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 μg de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-lazoniabicyclo[2.2.2]octano y de 2,5 a 30 μg de fumarato de formoterol.

187
187

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas conforme a la invención pueden contener bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano y (a) en el caso de salmeterol, en una relación en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1 : 30 a 400: 1, preferiblemente 1: 25 a 200: 1, preferiblemente 1: 20 a 100: 1, más preferiblemente de 1 : 15 a 50: 1.

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) se administran normalmente de modo que el bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano y el salmeterol están presentes juntos en dosis de 5 a 5000 µg, preferiblemente de 10 a 2000 µg, más preferiblemente, de 15 a 1000 µg, incluso más preferiblemente de 20 a 800 µg por cada dosis.

Por ejemplo, sin limitar el alcance de la presente invención a las mismas, las combinaciones en las que se usa bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano como (b) y se usa xinafoato de salmeterol como (a), las composiciones conforme a la invención pueden contener por ejemplo, de 20 a 1000 µg de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano y de 15 a 300 µg de xinafoato de salmeterol.

Los ejemplos anteriormente citados de dosis posibles aplicables para las combinaciones conforme a la invención se sobreentiende que se refieren a dosis por cada aplicación. No obstante, no se interpretará que estos ejemplos excluyen la posibilidad de administrar las combinaciones conforme a la invención varias veces. Dependiendo de las necesidades médicas, los pacientes pueden recibir también varias aplicaciones de inhalación. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones conforme a la invención, por ejemplo, dos o tres veces (por ejemplo, dos o tres aplicaciones o puff con un inhalador de polvo, un MDI y similares) por la mañana de cada día de tratamiento. Como ejemplos de dosis anteriormente citados solo se sobreentienden como ejemplos de dosis por cada aplicación (es decir, por puff), la aplicación múltiple de las combinaciones conforme a la invención conduce a varias dosis de los ejemplos anteriormente citados. La aplicación de las composiciones conforme a la invención puede ser por ejemplo una vez al día o, dependiendo de la duración de la acción del agente anticolinérgico, dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días.

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis de aerosol, de modo que el paciente pueda administrarse una única dosis.

Cada dosis unitaria contiene adecuadamente desde 20 µg a 1000 µg y preferiblemente desde 50 µg a 300 µg de un antagonista de M3 de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 1 µg a 300 µg, y preferiblemente desde 5 µg a 100 µg de un β2 agonista de acuerdo con la invención.

188
188

La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico, variará naturalmente con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el sujeto sometido a tratamiento, y el trastorno o la enfermedad particular que se esté tratando.

Los ingredientes activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, durante un tiempo suficiente para exhibir la actividad deseada. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

Se considera la posibilidad de que todos los ingredientes activos se administren al mismo tiempo o muy próximos en el tiempo. Alternativamente, uno o dos principios activos podrían ser tomados por la mañana y el(los) otro(s) más tarde durante el día. O en otra situación, uno o dos principios activos podrían ser tomados dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, bien sea al mismo tiempo con uno de los administrados dos veces al día o por separado. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos podrían administrarse al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos podrían administrarse en forma de una mezcla.

Las composiciones de la sustancia activa de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación suministradas con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma de administración oral o parenteral. En la presente invención la aplicación de las composiciones inhaladas constituye la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de las enfermedades obstructivas o para el tratamiento del asma.

Las formas de preparaciones siguientes se citan como ejemplos de formulación:

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano	100
Formoterol	10
Lactosa	2.500

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2.500

ACTIVIDAD FARMACÉUTICA

Las composiciones anteriores son ejemplos específicos de realizaciones preferidas de la invención, en donde un antagonista de M3 de la invención se combina con un $\beta 2$ agonista. Estas nuevas combinaciones presentan ventajas terapéuticas significativas con

189
189

respecto a las combinaciones de antagonistas de M3 y $\beta 2$ agonistas ya conocidas en la técnica.

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de la invención con un $\beta 2$ agonista, tal como salmeterol o formoterol, produce efectos secundarios sobre el corazón, tales como taquicardia, significativa y consistentemente menores que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropio con salmeterol o formoterol.

Los ejemplos comparativos siguientes describen las propiedades ventajosas de las combinaciones que comprenden el antagonista de M3 de la invención más preferidos, es decir, bromuro de 3 (R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tres perros Beagle machos que pesaban 16-19 Kg procedentes del Centre d'Elevage du domaine des Souches (CEDS, Mezilles, France) se alojaron en condiciones estándar de temperatura, humedad y ciclos de luz. Los animales se alimentaron con comida de laboratorio típica para perros y agua ad libitum.

Antes del experimento los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 horas con agua ad libitum. Se tomó cada perro de su perrera, se pesó, y se llevó al recinto donde se realizó el experimento por medio de un dispositivo inmovilizador de tipo cabestrillo o braguero.

Se canuló la vena cefálica izquierda para administrar las sustancias de ensayo, y se fijaron en la superficie del animal conductores de electrocardiógrafo para registrar los electrocardiogramas (ECG) (y calcular la frecuencia cardíaca).

Cada perro recibió todos los tratamientos (o el vehículo, es decir solución salina al 0,9 por ciento) con un periodo de eliminación de como mínimo 6 días. Las combinaciones o el vehículo se administraron en un volumen total de 0,5 ml/kg, en perfusiones de 3 minutos. Los efectos sobre la frecuencia cardíaca se determinaron al final de la administración, y cada 15 minutos hasta 5 horas después de la administración por medio de un sistema de adquisición de datos por ordenador MP100WSW (Biopac Systems, Inc. Santa Barbara, USA) provisto con el programa AcqKnowledge III (versión 3.5.3).

RESULTADOS

Se realizó un experimento preliminar para estudiar los efectos de bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo-[2.2.2]octano (en lo sucesivo denominado compuesto 1), tiotropio, salmeterol y formoterol sobre la frecuencia cardíaca para identificar las dosis más apropiadas (es decir, las que producen los incrementos submáximos de la frecuencia cardíaca) que han de administrarse en combinación (datos no mostrados). Las dosis seleccionadas fueron las siguientes:

120
190

- Compuesto 1: 10 y 100 $\mu\text{g/kg}$
- Tiotropio: 10 $\mu\text{g/kg}$
- Salmeterol: 3 $\mu\text{g/kg}$
- Formoterol: 0.3 $\mu\text{g/kg}$.

Se estudiaron las siguientes combinaciones:

- Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$ más formoterol a 0,3 $\mu\text{g/kg}$
- Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$
- Compuesto 1 a 100 $\mu\text{g/kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$
- Tiotropio a 10 $\mu\text{g/kg}$ más formoterol a 0,3 $\mu\text{g/kg}$
- Tiotropio a 10 $\mu\text{g/kg}$ más salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$

Para cada tratamiento también se midió el incremento máximo de la frecuencia cardíaca y también el tiempo transcurrido antes de que su máximo efecto cronotrópico disminuyera al 50% ($t_{50\%}$).

TABLA 1

Tratamiento	Frecuencia cardíaca máxima (latidos/min)	Duración del efecto - $t_{50\%}$ (min)
Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$ + Formoterol a 0,3 $\mu\text{g/kg}$	166 $\pm$ 11	40 $\pm$ 18 (a)
Tiotropio a 10 $\mu\text{g/kg}$. + Formoterol a 0,3 $\mu\text{g/kg}$	206 $\pm$ 18	155 $\pm$ 26
Compuesto 1 a 10 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$	157 $\pm$ 14	25 $\pm$ 10(b)
Compuesto 1 a 100 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$	214 $\pm$ 25	65 $\pm$ 18(c)
Compuesto 2 a 100 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$	227 $\pm$ 15	35 $\pm$ 5(b)
Tiotropio a 10 $\mu\text{g/kg}$ + Salmeterol a 3 $\mu\text{g/kg}$	206 $\pm$ 14	130 $\pm$ 10

El análisis estadístico de la varianza, empleando el método ANOVA unimodal con el ensayo post de Newman-Keuls, de los datos recogidos en la Tabla 1 muestra que no hay diferencias entre los efectos máximos sobre la frecuencia cardíaca y que: (a) es diferente del tiotropio más formoterol $p < 0,01$; (b), es diferente del tiotropio más salmeterol $p < 0,01$; y (c) es diferente del tiotropio más salmeterol $p < 0,05$.

Los resultados recogidos en la Tabla 1 y en las Figuras 1 a 3 muestran los siguientes efectos:

La combinación del compuesto 1 (10 $\mu\text{g/kg}$) más formoterol produjo un incremento más pequeño en la frecuencia cardíaca que el tiotropio más formoterol, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. (Fig. 1)

197

Los efectos cronotrópicos producidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más formoterol cayeron hasta valores inferiores al 50% del incremento máximo a 40 ± 18 min, mientras que el tiotropio más formoterol requirió 155 ± 26 min para hacer lo mismo. Esta diferencia es estadísticamente significativa. (Fig. 1)

La combinación del compuesto 1 (10 µg/kg) más salmeterol también produjo en la frecuencia cardíaca un incremento más pequeño que el tiotropio más salmeterol. La diferencia no fue estadísticamente significativa. (Fig. 2).

Los efectos cronotrópicos producidos por el compuesto 1 (10 µg/kg) más salmeterol cayeron a valores inferiores al 50% del incremento máximo a 25 ± 10 min, mientras que el tiotropio más salmeterol requirió 130 ± 10 min para hacer lo mismo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Fig. 2).

La combinación del compuesto 1 a una dosis superior (100 µg/kg) más salmeterol produjo un efecto taquicárdico máximo solo ligeramente mayor que el producido por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces más baja más salmeterol. Esta pequeña diferencia no alcanzó significado estadístico (Fig. 3).

La duración del efecto cronotrópico producido por una combinación del compuesto 1 a esta alta dosis de 100 µg/kg más salmeterol es de nuevo estadísticamente más corta ($t_{50\%}$ = 65 ± 18 min) que la producida por la combinación de tiotropio a una dosis 10 veces más pequeña (10 µg/kg) más salmeterol ($t_{50\%}$ = 130 ± 10 min) (Fig 3).

Estos resultados demuestran que la combinación de los antagonistas de M3 de la invención con los LABA induce menos efectos secundarios cardíacos que la combinación de antagonistas de M3 comerciales, como tiotropio, con los LABA.

En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas que las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todas clases de pacientes, incluyendo los que tienen un trastorno cardíaco subyacente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig. 1 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca medida de combinaciones de 0,3 µg/Kg de formoterol con 10 µg/Kg del compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

Fig. 2 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol con 10 µg/Kg del compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

Fig. 3 muestra los efectos en el tiempo sobre la frecuencia cardíaca de combinaciones de 3 µg/Kg de salmeterol con 100 µg/Kg del compuesto 1 o 10 µg/Kg de tiotropio. También se muestran como referencia los efectos de un vehículo.

192

REIVINDICACIONES

1. Combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropi1)-1-a zoniabíciclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.
2. Combinación, según la reivindicación 1, en la que el antagonista de los receptores muscarínicos M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropi1)-1-azonia bíciclo[2.2.2]octano.
3. Combinación, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el agonista β_2 es un β_2 agonista de acción prolongada.
4. Combinación según las reivindicaciones 1 a 3, en los que el agonista β_2 se selecciona del grupo que comprende arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-1491, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.
5. Combinación según las reivindicaciones 3 ó 4, en los que el agonista β_2 se selecciona del grupo que comprende formoterol, salmeterol y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.
6. Combinación según la reivindicación 5, en la que el agonista β_2 es fumarato de formoterol.
7. Combinación según la reivindicación 5, en la que el agonista β_2 es xinafoato de salmeterol.
8. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una única composición farmacéutica.
9. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de quinasa del egfr, (e) inhibidores de quinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1.
10. Combinación según la reivindicación 9, en los que el compuesto activo (c) se selecciona del grupo consistente en (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides.

194
194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA PÁEZ
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 06121210
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 15283
Folios 007

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/005841
Fecha de Presentación Internacional 31-05-2005

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

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 55 a 94) como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 18 (Folios: 95 a 98) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 10 (folio: 192).
- 1.3. Gráficas: Folios: 99 a 102, 193.
- 1.4. Rta del Solicitante: Folios: 169 a 173.
- 1.5. Prioridad: 31/05/2004 ES P200401312.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y agonistas beta-adrenérgicos".

El objeto de la presente solicitud se refiere a combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con agonistas β -adrenérgicos y a su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 7 (Folio: 192): Combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.

Reivindicación 8 (folio: 192): Combinación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una única composición farmacéutica.

Reivindicaciones 9 y 10 (folio: 192): Combinación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de quinasa del egfr, (e) inhibidores de quinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones de antagonistas de receptores muscarínicos M3 y agonistas β_2 -adrenérgicos con efectos secundarios cardiacos significativamente menores tales como taquicardia, y que tengan una fuerte actividad en el tracto respiratorio.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en una combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/439, 31/167, 31/137; A61P 11/00, 11/06, 11/08.

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

5. Determinación del Estado de la Técnica:

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

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

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 01/04118	Novel quinuclidine derivatives and medicinal compositions containing the same	18 de enero de 2001
D2	WO 02/053564	Novel quinuclidine derivatives and medicinal compositions containing the same	11 de Julio de 2002
D3	WO 03/087094	New pyrrolidinium derivatives	23 de octubre de 2003

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente:

Combinación que comprende (a) un agonista β_2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.

Combinación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de quinasa del egfr, (e) inhibidores de quinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1.

La anterioridad WO 01/04118 (folios: 126 a 132) menciona derivados de quinuclidina y composiciones que los contienen; estos compuestos son antagonistas de los receptores muscarínicos M3 y sirven para el tratamiento de enfermedades respiratorias como por ejemplo la enfermedad obstructiva pulmonar (EPOC o COPD). Entre los derivados que se mencionan en este documento se encuentra el compuesto 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y sus sales como las de bromuro. Este compuesto se puede emplear en combinación con agonistas β_2 , esteroides, antialérgicos o inhibidores de fosfodiesterasa IV.

El documento WO 02/053564 (folios: 133 a 137) se refiere a derivados de quinuclidina y composiciones que los contienen. Son agentes antimuscarínicos con un efecto potente y de larga duración. Estos compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias, como por ejemplo agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos,

197
197

inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o antagonistas de leucotrieno D4 para administrarse en forma simultánea, por separado o en forma secuencial para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La anterioridad WO 03/087094 (folios: 138 a 140) se relaciona con derivados de pirrolidina que son agentes antimuscarínicos M3. Estos compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de enfermedades de tipo respiratorio como EPOC. Entre los fármacos que se pueden administrar en el tratamiento están: agonistas β_2 , esteroides, antialérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa IV, antagonistas de leucotrieno D4; se administran en forma simultánea, por separado o de manera secuencial (ver folio: 139).

Estas anterioridades evidencian la combinación de un antagonista M3 y agonistas β_2 , así como combinaciones con otro compuesto conocido y que puede pertenecer a una clase terapéutica como las siguientes: esteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno. La combinación de la presente solicitud es una consideración comúnmente conocida para la persona medianamente versada en la materia, según los documentos adjuntos. De igual manera, no hay un efecto sorprendente debido al tercer componente conocido mencionado en las reivindicaciones 9 y 10, así que esta combinación también resulta obvia para una persona medianamente versada en la materia.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de combinaciones de antagonistas de receptores muscarínicos M3 y agonistas β_2 -adrenérgicos con efectos secundarios cardíacos significativamente menores tales como taquicardia, y que tengan una fuerte actividad en el tracto respiratorio se había resuelto previamente mediante combinaciones de antagonistas M3 y agonistas β_2 -adrenérgicos ya conocidos(as). Por esta razón se considera que los componentes de las combinaciones reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 10 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a las combinaciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios(as) para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1-D3 y D2-D3 divulgaban previamente compuestos antagonistas M3 y sus combinaciones para administrarse en forma simultánea, por separado o en forma secuencial junto con agonistas β_2 -adrenérgicos para el tratamiento de enfermedades respiratorias (folios: 126 a 140), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud combinaciones de un agonista β_2 y un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio emplear estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/04118	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	WO 02/053564	1 a 10	Nivel Inventivo
D3	WO 03/087094	1 a 10	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante presentó nuevos capítulo descriptivo y reivindicatorio, en donde suprime las referencias al producto, kit, paquete, métodos de tratamiento y usos médicos.

Con respecto a la Novedad y Nivel Inventivo, el señor solicitante afirma lo siguiente: "... la presente solicitud trata de una combinación específica de la sal 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano con un β -agonista..." (Folio: 170).

Contrario a lo que afirma el señor solicitante la combinación reivindicada no es específica por cuanto no se indica en sí el compuesto β -agonista, solamente se menciona la clase farmacológica pero no el compuesto específico.

Por lo tanto, es arriesgado afirmar que hay un efecto ventajoso de ahorro cardiaco tras combinar el compuesto 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano con cualquier agonista β 2. Además, la tabla 1 a la que se refiere el señor solicitante solo se relaciona con la combinación del compuesto 1 y formoterol que muestra un menor ritmo cardíaco máximo con respecto a la combinación de tiotropio y formoterol, por lo que no es válido extrapolar estos resultados a todas las combinaciones posibles del compuesto 1 y un fármaco perteneciente a la clase β -agonista.

En relación con D1, el señor solicitante señala: "El documento D1 presenta una gran cantidad de compuestos entre los cuales se encuentra el 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como un antagonista M3 nuevo... No existe una enseñanza clara en el documento D1 sobre una combinación específica de (a) el antagonista M3 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y (b) un β -agonista. Por lo tanto, la materia que se presenta en la solicitud... es novedosa..." (Folio: 171).

Se revisó nuevamente el contenido de D1 y se evidenció que no hay una combinación específica del compuesto 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un compuesto perteneciente a la clase β -agonista. Por lo tanto la presente solicitud cumple con el requisito de Novedad a partir de las enseñanzas de D1, igualmente se revisaron los documentos D2 y D3, y también se observó que tampoco afectan este requisito de patentabilidad.

En cuanto al Nivel Inventivo, el señor solicitante afirma lo siguiente respecto de D1: "... la invención de mi representada demuestra una ventaja terapéutica que no se presenta en el documento D1. Los ejemplos de la presente solicitud y la gráfica anexa muestran... que las combinaciones que se reivindican proporcionan una reducción estadística significativa en el ritmo cardíaco en comparación con combinaciones de β -agonista con otros antagonistas M3..." (Folios: 171 y 172).

La gráfica del anexo 1 (folio: 193) revela el efecto cronotrópico en perros Beagle del compuesto aclidinium y del tiotropio; esta gráfica no está mostrando resultados de los efectos de una combinación del compuesto 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano (aclidinium) con un compuesto específico β -agonista, por lo cual los resultados mostrados en la gráfica 1 no demuestran una ventaja del objeto reivindicado sobre el documento D1.

Si bien en D1 no se muestran las ventajas de las combinaciones del compuesto aclidinium con un compuesto β -agonista, de todas maneras este documento sí enseña en el folio: 127, líneas 19 y 20 que los compuestos reivindicados (entre los cuales está aclidinium) se emplean en combinación con agonistas β_2 , y en las líneas 24 y 25 se divulga que los compuestos de D1 tienen actividad sobre el corazón. Resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia que a partir de este documento D1 se puedan realizar los ensayos respectivos de actividad y llegar a la solución propuesta en la presente solicitud.

Con respecto a D3, el señor solicitante argumenta lo siguiente: "... dicho documento no presenta el antagonista M3 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano... Además, D3 no enseña o sugiere de ninguna forma las ventajas terapéuticas que se pueden encontrar con las combinaciones del antagonista M3 de la presente solicitud con un β -agonista..." (Folio: 172).

El documento WO 03/087094 en la página 1, líneas 14 a 16 y 27 a 31 (folio: 139) enseña que los antagonistas M3 se emplean para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares; esta clase de compuestos se pueden usar solos o en asociación con otros fármacos pertenecientes a las siguientes clases: agonistas β_2 , esteroides, inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o antagonistas de leucotrieno D4, en forma simultánea, por separado o en forma secuencial para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Este documento le da información clara a la persona medianamente versada en la materia de la existencia de la clase de combinaciones que el señor solicitante está reclamando en la presente solicitud de patente. Junto con la información de D1 o de D2, resulta evidente la combinación del bromuro de 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano con algunos de los β -agonistas conocidos que se relacionan en las reivindicaciones 4 a 7 (folio: 192).

En relación con D2, el señor solicitante pone de presente: "... dicho documento no enseña el antagonista M3 específico de la presente solicitud. La fórmula general (I) de D2 no comprende 3-(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano porque R^5 no puede ser un grupo tienil... no puede entonces comprender las combinaciones con β -agonistas que se presentan en la

solicitud en referencia..." (Folio: 172).

El documento D2 revela un compuesto derivado de quinuclidina antagonista M3 muy cercano estructuralmente al compuesto mostrado en la presente solicitud (ver folio: 133); dicha anterioridad divulga combinaciones de dichos derivados con β -agonistas. Además, que se pueden administrar solos, en forma simultánea o secuencial para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares (ver folio: 134, líneas 27 a 31). Así que este documento junto con D1 le sugiere a la persona medianamente versada en la materia la combinación propuesta en la presente solicitud, y de esta manera solucionar el problema técnico planteado. Por lo tanto, los documentos citados sí afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 22/01/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3711

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005