

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 41
BOGOTÁ 8, C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121212- -00006-0000

Fecha: 2010-08-17 18:23:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

3611
3650
1814
743

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.121.212
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "COMBINACIONES QUE
COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS Y AGONISTAS
BETA-ADRENERGICOS"
Solicitante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K 045/000
Fecha de solicitud : Noviembre 30 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. 4859 notificado por fijación en lista del 9 de abril de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 4859 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. 4859. 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 nueve (9) 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.

164
166

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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (compuesto 2) y salmeterol que se le administra a perros Beagle muestra una duración menor del efecto cronotrópico con respecto a la combinación de tiotropio con salmeterol.

De acuerdo con lo que se menciona en la reivindicación 1 de la presente solicitud, el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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.

No obstante, el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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 cardiaco del (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octano en perros Beagle conscientes con el ipratropio y el tiotropio, los cuales son antagonistas muscarínicos M3 conocidos.

A partir de la gráfica es evidente que el efecto cronotrópico de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano es significativamente menor en comparación con los otros antagonistas. Por lo tanto, (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano presenta de perfil de efectos secundarios cardiacos mejorado, lo cual permite que dicho fármaco se combine con los β -agonistas. Es importante poner de presente que la taquicardia es un efecto secundario que se observa para todos los fármacos β -agonistas. Por lo tanto, es evidente que un antagonista M3 de ahorro cardiaco será el más adecuado para combinarlo con un fármaco de la clase de los β -agonistas.

El documento D1 presenta una gran cantidad de compuestos entre los cuales se encuentra el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[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 de 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[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 muestran de forma clara que las combinaciones que se reivindican proporcionan una reducción estadística significativa en el ritmo cardiaco 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano puede combinarse con un β -agonista para lograr un efecto ventajoso de ahorro cardiaco. 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

163
162

anteriormente, el efecto ventajoso de ahorro cardiaco asociado con la combinación de fármacos de la presente 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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 mi 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 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano porque R_6 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-1765404.

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

164
163

base en el expediente No. 05.125.165 para el estudio de patentabilidad adelantado por su Despacho, tal y como lo señaló el Examinador en los oficios 5494 y 10734 proferidos en dicho expediente.

En efecto, según lo manifestado por el Despacho en ese expediente, la verificación de que sobre la misma invención se había otorgado una patente europea le permitía confirmar su patentabilidad y en últimas, proceder a su otorgamiento, como en efecto ocurrió.

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

5. Anexos:

- Nuevo capítulo descriptivo.
- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por nueve (9) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- GRÁFICA ANEXA.

Señora Directora,

Luiz Clemencia Sobrera
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

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

COLO-06734-845-005-6
COLO-11194-841-016-7
LMAILMAID-176351WPCL6734
No. M-2010-176351LMA

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS 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: 06.121.212	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 9 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	

166
165

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a las nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con agonistas β -adrenérgicos y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los agonistas β -adrenérgicos, en particular los agonistas β_2 -adrenérgicos, y los agentes antimuscarínicos, en particular antagonistas de los receptores muscarínicos M3, son dos clases de fármacos broncodilatadores útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

15 Se sabe que ambas clases de fármacos pueden ser utilizados en combinación. Las Solicitudes de Patente Internacionales WO0238154 y WO03000241 describen algunos ejemplos de tales combinaciones.

Las combinaciones de fármacos en las cuales los ingredientes activos operan por medio de diferentes vías fisiológicas, se sabe que son terapéuticamente útiles. Frecuentemente, la ventaja terapéutica surge debido a que la combinación puede lograr un efecto terapéuticamente útil utilizando menores concentraciones de cada componente activo. Esto hace posible que sean reducidos al mínimo los efectos colaterales de la medicación. De este modo, la combinación puede ser formulada de modo que cada ingrediente activo esté presente a una concentración que sea subclínica en células diferentes de las células en células objetivo. No obstante, la combinación es terapéuticamente efectiva en células objetivo que responden a ambos ingredientes.

20 No obstante de la descripción anterior, las combinaciones de antagonistas conocidos de los receptores muscarínicos M3 y los agonistas β -adrenérgicos que son utilizados en combinación para tratar trastornos respiratorios, se sabe que tienen un efecto no deseado en el corazón. Las células cardíacas parecen ser susceptibles a los antagonistas de M3 conocidos, y a los agonistas β -adrenérgicos, de la misma manera que las células en el tracto respiratorio. Los efectos colaterales cardíacos parecen ser más prominentes y frecuentes cuando ambas clases de fármacos son utilizados en combinación. De este modo, el uso de las combinaciones de agentes antimuscarínicos conocidos y agonistas β -adrenérgicos, involucran efectos colaterales cardíacos indeseables, por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, dolores similares a angina y arritmias, limitando de este modo el valor terapéutico de la combinación, especialmente en pacientes con una condición cardíaca subyacente.

467
(66

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que una combinación de un antagonista específico de los receptores muscarínicos M3 (adicionalmente denominado como el antagonista M3 de la invención) con los agonistas $\beta 2$ adrenérgicos (referidos posteriormente como $\beta 2$ -agonistas o agonistas $\beta 2$) producen significativamente menos efectos colaterales cardiacos, tales como taquicardia que las combinaciones propuestas en la técnica, conservando aún una actividad robusta en el tracto respiratorio.

La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que comprende (a) un $\beta 2$ -agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Típicamente, el antagonista de los receptores muscarínicos de M3 es el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Típicamente, la combinación contiene el o los ingredientes activos (a) y (b) que forman parte de una composición farmacéutica simple.

Para evitar dudas, la fórmula descrita anteriormente en el término (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano se entiende que abarca las sales en forma disociada, parcialmente disociada o no disociada, por ejemplo, en solución acuosa. Las diferentes sales del compuesto pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo, en la forma de hidratos y todas estas formas están también dentro del alcance de la presente invención. Además, las diferentes sales y solvatos del compuesto pueden existir en forma amorfa o en la 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 de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

Típicamente, la enfermedad respiratoria es asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hiperreactividad bronquial, o rinitis, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Típicamente el paciente humano o animal está sufriendo de una condición cardiaca pre-existente o una condición que podría ser agravada por taquicardia, por ejemplo, pacientes que tienen arritmia cardiaca pre-existente, hipo- o hipertensión, dolores por angina o similares a angina, historia de infarto del miocardio, enfermedad de las arterias coronarias o pacientes ancianos, preferentemente el paciente es humano.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un $\beta 2$ -agonista y (b) un antagonista M3 de la invención en asociación con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

168
167

Se proporciona además una combinación como se describe anteriormente, que comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-
 5 cinasa, (e) inhibidores de la cinasa p38, y (f) agonistas del receptor de NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial. Típicamente el compuesto activo adicional (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides.

Una modalidad de la presente invención es en la que la combinación comprende (b) un antagonista M3 de la invención y (a) un β 2-agonista como los compuestos activos únicos.

10 Los β 2-agonistas preferidos, que van a ser utilizados 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,
 15 sibenadet, sotenerol, sulfoneterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, clorhidrato 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-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]amino]etil]-
 20 2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilamino fenil)-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-
 25 [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-ter-butilamino]etanol y 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol opcionalmente en la forma de su racemato, sus enantiómeros, sus
 30 diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

Los agonistas β 2 preferidos, que van a ser utilizados 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, rimeterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfoneterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-15797U, KUL-1248, TA-2005, y QAB-149 opcionalmente
 35 en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles.

169
168

Ya que los antagonistas M3 de la invención tienen una duración larga de acción, se prefiere que éstos sean combinados con los β_2 -agonistas de acción prolongada (también conocidos como LABA). Los fármacos combinados podrían ser de este modo administrados una vez al día.

5 Los LABA particularmente preferidos son formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles. Más preferidos son el salmeterol, formoterol, y QAB-149. Todavía más preferidos son el
10 salmeterol, y el formoterol, en particular el xinafoato de salmeterol y el fumarato de formoterol.

Los siguientes pueden ser considerados como ejemplos representativos del ácido adecuado para la formación de las sales de adición de los β_2 agonistas: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido metansulfónico,
15 ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico; y ácido trifluoroacético. Además, pueden ser utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

Una modalidad preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista M3 de la invención con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol,
20 GSK-59701, GSK-15997, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

Otra modalidad más de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 que es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano con un LABA seleccionado de formoterol, salmeterol, GSK-597901 GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149.

25 De acuerdo a una modalidad de la invención, el β_2 agonista es formoterol, en particular fumarato de formoterol.

De acuerdo a otra modalidad más de la invención, el β_2 agonista es salmeterol, en particular xinafoato de salmeterol.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una
30 o más sustancias activas adicionales que son conocidas como útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como los inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr-cinasa, inhibidores de la cinasa p38 y/o antagonistas del receptor de NK1.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que pueden ser combinados con los
35 antagonistas de M3 y corticosteroides son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)thiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]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

170
169

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, clorhidrato 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-metoxietil)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(Supl. 45): Extracto 2557) y los compuestos reclamados en las solicitudes de patente del PCT número WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de Patente Española número P200302613.

Los ejemplos de los corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los β 2-agonistas son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetona, fluocinolona acetona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato- propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato de dexametasona sódica, triamcinolona, 17-valetato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sódica, fosfato de prednisolona sódica y probutato de hidrocortisona.

Los ejemplos antagonistas de LTD4 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los β 2-agonistas, son tomelukast, ibudilast, pobelukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritelukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, 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 de sodio 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-ciclohexil etil)-[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 reclamados en la solicitud de patente del PCT/EP03/12581.

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la egfr-cinasa que pueden ser

combinados con los antagonistas de M3 y los β 2-agonistas son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib, y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

Los ejemplos de inhibidores de la cinasa p38 adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y β 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-(ter-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst PII-7 y VX-702 descrito en Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882.

Los ejemplos de antagonistas adecuados del receptor de NK1, que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los β 2-agonistas son besilato de nelpitantium, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, lactona C-1.7-O-3.1 de la N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina, N-bencil-N-metilamida de la l-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, la sal de bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfónico; la sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) 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, clorhidrato del 2(S)-óxido de la 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en el documento Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

Las combinaciones de la invención pueden ser utilizadas en el tratamiento de cualquier trastorno que puede ser susceptible al mejoramiento o antagonismo simultáneo, concomitante o secuencial de los receptores muscarínicos M3 y la estimulación de los receptores β -adrenérgicos, en particular de los receptores de β 2-adrenérgicos.

Los ejemplos preferidos de tales trastornos son aquellas enfermedades respiratorias, en donde se espera que el uso de los agentes broncodilatadores tenga un efecto benéfico, 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 β 2-agonista y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas para la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial mediante la misma o una diferente ruta.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos activos en combinación son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de

472
171

distribución común, en donde éstos pueden ser formulados en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

5 En la modalidad más preferida, el antagonista de M3 de la invención y el β 2-agonista están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y son administrados mediante inhalación a través de un dispositivo de distribución común.

En un aspecto, la invención proporciona una combinación como se define en la presente, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.

10 Dicha composición farmacéutica puede prepararse por mezclado y procesado de un antagonista M3 de la invención, un β 2-agonista y otros aditivos y/o portadores opcionales mediante métodos conocidos per se.

15 Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, el β 2-agonista y cualesquiera otros compuestos activos opcionales pueden ser administrados mediante cualquier ruta adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que va a ser tratado, por ejemplo, oralmente (como jarabes, tabletas, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de solución rápida, pastillas, etc.); tópicamente (como cremas, ungüentos, lociones, rocíos nasales o aerosoles, etc.); mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o mediante inhalación (como un polvo seco, una solución, una
20 dispersión, etc.).

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner el o los ingredientes activos en asociación con el portador. En general, las formulaciones son preparadas al poner uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

30 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, sacos o tabletas, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede también ser presentado
35 como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe consistirá en general de una suspensión o solución del compuesto o sal en un portador líquido, por ejemplo, etanol, aceites naturales, sintéticos o semi-sintéticos tales como aceite de cacahuete y aceite de oliva, glicerina y agua con agente saborizante, edulcorante y/o colorante.

173
1+2

Donde la composición está en la forma de una tableta, puede ser utilizado cualquier portador farmacéutico rutinariamente utilizado para la preparación de formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales portadores incluyen celulosas, estearatos tales como estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, gelatina, acacia, almidones, lactosa y sucrosa.

Una tableta puede ser elaborada mediante la conversión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, lubricantes, agentes surfactantes o agentes dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden ser elaboradas mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla de la mezcla en polvo que comprende los compuestos activos, humedecida con un diluyente líquido inerte y opcionalmente secada y tamizada. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o estriadas y pueden ser formuladas para proporcionar la liberación modificada (por ejemplo, lenta o controlada) del ingrediente activo en éstas.

Donde la composición está en la forma de una cápsula, es adecuado cualquier encapsulamiento rutinario, por ejemplo, utilizando los portadores anteriormente mencionados en una cápsula de gelatina dura. Donde la composición está en la forma de una cápsula de gelatina suave, puede ser considerado cualquier portador farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y son incorporados en una cápsula de gelatina suave.

Las composiciones de polvo seco para la distribución tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, ser presentadas en diferentes sistemas de envasado primario, tales como cápsulas y cartuchos por ejemplo de gelatina o blísteres por ejemplo de papel aluminio laminado, para el uso en un inhalador o insuflador.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para la distribución de dosis unitaria o de dosis múltiples. En el caso de la distribución de dosis múltiples, la formulación puede ser predosificada o dosificada en el uso. Los inhaladores de polvo seco son de este modo clasificados en dos grupos: (a) dosis simple, (b) dosis de unidades múltiples y (c) dispositivos de dosis múltiples.

Las formulaciones contienen en general una mezcla de polvo de una mezcla para la inhalación de los compuestos de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia portadora) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de la lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener en general entre 2 µg y 400 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente el o los ingredientes activos pueden ser presentados sin excipientes.

Para inhaladores de dosis simple de este primer tipo, las dosis simples han

sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, los cuales son principalmente cápsulas de gelatina dura. Tiene que ser tomada una cápsula de una caja o recipiente separado e insertada en un área de receptáculo del inhalador. En seguida, la cápsula tiene que ser abierta o perforada con espigas o cuchillas cortadoras con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para el atrapamiento del polvo, o para 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 tiene que ser retirada del inhalador nuevamente. Principalmente, el desensamblaje del inhalador es necesario para insertar y retirar la cápsula, lo cual es una operación que puede ser difícil y problemática para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados al uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) la pobre protección contra la captación de humedad desde el aire ambiental, (b) los problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo cual provoca fragmentación o indentación, y (c) la posible inhalación de fragmentos de cápsula. Además, para un número de inhaladores de cápsulas, ha sido reportada la expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito a partir del cual pueden ser transferidas las cápsulas individuales hacia una cámara de recepción, en la cual tiene lugar la perforación del vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen depósitos de revoltura con cámaras de cápsula que pueden ser puestas en línea con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples, junto con inhaladores tipo blister, los cuales tienen un número limitado de dosis unitarias en suministro sobre un disco o sobre una tira.

Los inhaladores de tipo blister proporcionan mejor protección contra la humedad del medicamento, que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo es obtenido mediante la perforación de la cubierta así 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 número de dosis puede ser incrementado, pero es inconveniente que el paciente reemplace una tira vacía. Por lo tanto, tales dispositivos son a menudo desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las bolsas de blister.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades pre-medidas de la formulación en polvo. Estos consisten de un recipiente relativamente grande y un principio de medición de dosis que tiene que ser operado por el paciente. El recipiente lleva dosis múltiples que son aisladas individualmente a partir del polvo a granel, mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, incluyendo las membranas giratorias (por ejemplo, patente Europea No. EP0069615) o discos (por

175
174

ejemplo, patente Británica No. 2041763; patente Europea No. 0424790; patente Alemana No. 4239402 y patente Europea No. 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, patente Europea No. 0166294; patente Británica No. 2165159 y documento WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo, WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que ser llenadas con el polvo desde el recipiente. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen deslizaderas de medición (por ejemplo, patente de los Estados Unidos No. 5201308 y documento WO 97/00703) o émbolos de medición con un hueco local o circunferencial para desplazar un cierto volumen del polvo desde el recipiente hacia una cámara de distribución o un conducto de aire, por ejemplo, la patente Europea No. 0505321, documentos WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medición reproducible de la dosis es uno de los intereses mayores para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples.

La formulación en polvo tiene que mostrar propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medición de dosis es principalmente bajo la influencia de la fuerza de gravedad.

Para los inhaladores de dosis simple recargada, y de dosis unitarias múltiples, la precisión y reproducibilidad de la medición de dosis puede ser garantizada por el fabricante. Los inhaladores de dosis múltiple por una parte pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de manejo para aprestar una dosis es en general más bajo.

Debido a que la corriente de aire inspiratoria en los dispositivos de dosis múltiples es a menudo directa a través de la cavidad de medición de la dosis, y debido a que los sistemas de medición de dosis masivos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples no pueden ser agitados por esta corriente de aire inspiratoria, la masa de polvo simplemente arrastrada desde la cavidad y es obtenida poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios de desintegración separados. No obstante, en la práctica, éstos no son siempre parte del diseño del inhalador. Debido al número alto de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, la adhesión del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración, deben ser reducidos al mínimo y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes, sin afectar las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen recipientes de fármacos desechables que pueden ser reemplazados después de que ha sido tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, WO 97/000703). Para tales inhaladores de dosis múltiples semi-permanentes con recipientes de fármacos desechables, los requerimientos para prevenir la acumulación del fármaco son aún más estrictos.

Aparte de las aplicaciones a través de los inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden ser administradas en aerosoles que operan gases

D6
175

propelentes o por medio de los denominados atomizadores, por medio de los cuales pueden ser rociadas las soluciones de sustancias farmacológicamente activas, bajo alta presión, de modo que resulta una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que el uso de los gases propelentes puede ser completamente omitido.

5 Tales atomizadores son descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente del PCT. No. WO 91/14468 y la Solicitud de Patente Internacional No. WO 97/12687, haciéndose aquí referencia a los contenidos de las mismas.

10 Las composiciones de rocío o aspersión para la distribución tópica al pulmón por inhalación pueden ser por ejemplo formuladas como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles distribuidos a partir de envases presurizados tales como un inhalador de dosis medida con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución o tienen en general el o los ingredientes activos y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene 15 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. Puede ser también utilizado como propelente dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición en aerosol puede estar libre de excipientes diferentes del propelente y puede 20 contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como surfactantes, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y co-solventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas en general serán conservadas en una lata de aluminio o recipiente (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo, una válvula de dosificación) y ajustada en un accionador provisto con una 25 pieza bucal.

30 Los medicamentos para la administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación hacia el sistema bronquial es usualmente de 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño por arriba de 20 μm son en general demasiado grandes cuando son inhaladas para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para 35 alcanzar estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo como son producidas pueden ser reducidas en tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización o técnicas de fluido supercrítico. La fracción deseada puede ser separada mediante clasificación por aire tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

 El logro de una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados, es difícil debido a su pobre capacidad de flujo y a su extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficiencia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando son descargadas en el

477
176

tracto respiratorio. De este modo, es en general empleado un excipiente tal como lactosa, manitol o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será usualmente mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, éste típicamente estará presente como lactosa molida, preferentemente alfa-lactosa cristalina monohidratada.

Las composiciones de aerosol presurizadas serán llenadas en general en latas equipadas con una válvula, especialmente una válvula de dosificación. Las latas pueden ser recubiertas opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarburo, como se describe en WO96/32150. Las latas estarán equipadas en un accionador adaptado para la distribución bucal.

Las composiciones típicas para la administración nasal incluyen aquellas anteriormente mencionadas para la inhalación, incluyen además composiciones presurizadas en la forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales como 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 dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en la forma de un emplastro médico, parche o membrana.

Las proporciones en las cuales (a) el $\beta 2$ -agonista y (b) el antagonista de los receptores muscarínicos M3 pueden ser utilizados de acuerdo a la invención, son variables. Las sustancias activas (a) y (b) pueden estar presentes posiblemente en la forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos (a) y (b), las proporciones en peso que pueden ser utilizadas dentro del alcance de la presente invención varían con base en diferentes pesos moleculares de las diversas formas salinas. Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden contener (a) y (b) generalmente en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de 1:5 a 500:1, preferentemente de 1:10 a 400:1.

Las proporciones en peso especificadas en seguida están basadas en el compuesto (b) expresado como bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y las bases libres de los $\beta 2$ -agonistas, salmeterol y formoterol, que son particularmente preferidos de acuerdo a la invención.

Las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden contener (a) y (b) en el caso del roflumilast, por ejemplo, en una proporción en peso de (b):(a) en el intervalo de 1:10 a 300:1, preferentemente de 1:5 a 200:1, preferentemente 1:3 a 150:1, más preferentemente de 1:2 a 100:1.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo a la invención que contienen las combinaciones de (a) y (b) son normalmente administradas de modo

178
A7

que el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el roflumilast están presentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000 µg, preferentemente de 10 a 2000 µg, más preferentemente de 15 a 1000 µm, mejor aún de 20 a 800 µg por dosis simple.

5 Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como (b) y el fumarato de formoterol es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 µg del bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 2.5 a 30 µg del fumarato de formoterol.

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas de acuerdo a la invención pueden contener el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y (a) en el caso del salmeterol, en una proporción en peso de (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:30 a 400:1, preferentemente 1:25 a 200:1,
15 preferentemente 1:20 a 100:1, más preferentemente de 1:15 a 50:1.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención contienen las combinaciones de (a) y (b) son usualmente administradas de modo que el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el salmeterol, están presentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000 µg, preferentemente de 10 a 2000
20 µg, más preferentemente de 15 a 12000 µg, aún más preferentemente de 20 a 800 µg por dosis simple.

Por ejemplo, sin restringir el alcance de la invención a éstas, las combinaciones en las cuales se utiliza el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como (b) y el xinafoato de salmeterol se utiliza como (a), las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener por ejemplo de 20 a 1000 µg del bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-
25 azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 15 a 300 µg de xinafoato de salmeterol.

Los ejemplos anteriormente mencionados de las posibles dosis aplicables para las combinaciones de acuerdo a la invención, deben ser entendidos como referentes
30 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 varias veces. Dependiendo de la necesidad médica, los pacientes pueden recibir también aplicaciones inhalativas múltiples. Como un ejemplo, los pacientes pueden recibir las combinaciones de acuerdo a la invención por ejemplo, dos o tres veces
35 (por ejemplo, dos o tres bocanadas con un inhalador de polvo o un MID, etc) en la mañana de cada día de tratamiento. Ya que los ejemplos de dosis anteriormente mencionados son únicamente para ser entendidos como ejemplos de dosis por aplicación simple (por ejemplo, por bocanada), la aplicación múltiple de las combinaciones de acuerdo a la invención conduce a dosis múltiples de los ejemplos anteriormente

179
178

mencionados. La aplicación de las composiciones de acuerdo a la invención puede ser por ejemplo una vez al día o dependiendo de la duración de acción del agente anticolinérgico, dos veces al día o una vez cada 2 ó 3 días.

5 Preferentemente, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, la tableta, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una dosis simple.

10 Cada unidad de dosis contiene adecuadamente de 20 µg a 1000 µg y preferentemente de 50 µg a 300 µg de un antagonista de M3 de acuerdo a la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 µg a 300 µg y preferentemente de 5 µg a 100 µg de un inhibidor de PDE4 de acuerdo a la invención.

La cantidad de cada ingrediente activo que es requerido para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el ingrediente activo particular, la ruta de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno particular o enfermedad que se trate.

15 Los ingredientes activos pueden ser administrados de 1 a 6 veces al día, suficientes para mostrar la actividad deseada. Preferentemente, los ingredientes activos son administrados una o dos veces al día.

20 Se contempla que todos los agentes activos podrían ser administrados al mismo tiempo, o muy cerca en el tiempo. Alternativamente, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados en la mañana y el o los otros posteriormente en el día. O en otro escenario, uno o dos ingredientes activos podrían ser tomados dos veces al día y el otro una vez al día, ya sea al mismo tiempo conforme ocurra una de las dosificaciones dos veces al día, o separadamente. Preferentemente, al menos dos y más preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser tomados conjuntamente al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos y preferentemente todos los ingredientes activos podrían ser administrados como una mezcla.

25 Las composiciones de sustancias activas de acuerdo a la invención son preferentemente administradas en la forma de composiciones para inhalación distribuidas con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, no obstante, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de las composiciones inhaladas ejemplifica la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de las enfermedades obstructivas de los pulmones, o para el tratamiento del asma.

30 Las siguientes formas de preparación son citadas como ejemplos de formulación:

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	100

180
179

Formoterol	10
Lactosa	2.500

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad en µg
Bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Salmeterol	25
Lactosa	2.500

Actividad Farmacológica

Las composiciones anteriores son ejemplos específicos de modalidades preferidas de la invención, en donde un antagonista de M3 de la invención es combinado con un β 2-agonista. Estas nuevas combinaciones presentan las ventajas terapéuticas significativas con respecto a las combinaciones de los antagonistas M3 y un β 2-agonista conocido en la técnica.

En particular, la combinación de un antagonista de M3 de la invención con un β 2-agonista, tal como salmeterol o formoterol, produce significativa y consistentemente menos efectos colaterales cardíacos, tales como taquicardia, que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropium con salmeterol y formoterol.

Los siguientes ejemplos comparativos describen las propiedades ventajosas de las combinaciones que comprenden los antagonistas M3 más preferidos de la invención, es decir, bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Materiales y Métodos

Tres perros Beagle machos que pesaban 16-19 Kg del "Centre d'Elevage du domaine des Souches" (CEDS, Mezilles, Francia) fueron alojados en condiciones estándares de temperatura, humedad y ciclos de luz. Los animales fueron alimentados con croquetas estándares de laboratorio y agua a libitum.

Los animales se sometieron a ayunas por aproximadamente 18 horas con agua libitum antes del experimento. Cada perro fue sacado de su jaula, pesado y llevado a la habitación donde se realizó el experimento, por medio de un restrictor de juego de eslinga.

La vena cefálica izquierda fue canulada para administrar la sustancia de prueba, y las guías superficiales del electrocardiógrafo para registrar los ECG (y para calcular el ritmo cardíaco) fueron acopladas al animal.

Cada perro recibió todos los tratamientos (o el vehículo, por ejemplo, solución salina a 0.9%) con un periodo de lavado de 6 días como mínimo. Las combinaciones o el vehículo fueron administrados en un volumen total de 0.5 ml/kg, en perfusión de 3 minutos. Los efectos sobre el ritmo cardíaco fueron evaluados y el final de la administración, y cada 15 minutos hasta la 5 horas después de la administración por

181
180

medio de un sistema de adquisición de datos basado en computadora MP100WSW (Biopac Systems, Inc Santa Barbara, EUA) provisto con el programa AcqKnowledge III (versión 3.5.3).

5 Resultados

Se realizó un experimento preliminar para estudiar los efectos del bromuro de el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (subsecuentemente llamado compuesto 2) tiotropium, salmeterol y formoterol sobre el ritmo cardiaco, con el fin de identificar las dosis más apropiadas (por ejemplo, aquellas que producen incremento submáximos en el ritmo cardiaco) para ser administrados en combinación (datos no mostrados). Las dosis seleccionadas fueron las siguientes:

- Compuesto 2: 100 µg/kg
- Tiotropium: 10 µg/kg
- Salmeterol: 3 µg/kg
- Formoterol: 0.3 µg/kg

Se estudiaron las siguientes combinaciones:

- Compuesto 2 a 100 µg/kg más salmeterol a 0.3 µg/kg
- Tiotropium a 10 µg/kg más formoterol a 0.3 µg/kg
- Tiotropium a 10 µg/kg más salmeterol a 0.3 µg/kg

Para cada tratamiento, fueron también medidos el incremento máximo en el ritmo cardiaco y el tiempo transcurrido antes de que este efecto cronotrópico máximo declinara hasta 50% ($t_{50\%}$).

TABLA 1

Tratamiento	Ritmo cardiaco máximo (latidos/minuto)	Duración del efecto – $t_{50\%}$ (min)
Compuesto 1 a 10 µg/kg + Formoterol a 0.3 µg/kg	166±11	40±18 (a)
Tiotropium a 10 µg/kg + Formoterol a 0.3 µg/kg	206±18	155±26
Compuesto 1 a 10 µg/kg + Salmeterol a 0.3 µg/kg	157±14	25±10 (b)
Compuesto 1 a 100 µg/kg + Salmeterol a 0.3 µg/kg	214±25	65±18 (c)
Compuesto 2 a 100 µg/kg + Salmeterol a 0.3 µg/kg	227±15	35±5 (b)
Tiotropium a 10 µg/kg + Salmeterol a 0.3 µg/kg	206±14	130±10

El análisis estadístico utilizando la prueba de análisis de varianza (ANDEVA) de una sola vía con la post-prueba de Newman-Keuls de los datos resumidos en la Tabla 1, muestra que no existen diferencias entre los efectos máximos sobre el ritmo cardiaco y que la duración del efecto de: (a) es diferente del tiotropium más el formoterol p

182
131

< 0.01; (b), es diferente de tiotropium más salmeterol $p < 0.01$; (c) es diferente de tiotropium más salmeterol $p < 0.05$.

Los resultados resumidos en la Tabla 1 y en la Figura 1 muestra los siguientes efectos:

5 Cuando el compuesto 2 fue administrado a la alta dosis de 100 $\mu\text{g/kg}$ en combinación con el salmeterol, el efecto taquicárdico máximo fue ligeramente mayor de aquel producido por la combinación del tiotropium a una dosis 10 veces más pequeña más salmeterol. Y también, como en el caso del compuesto 1, esta pequeña diferencia no alcanzó significancia estadística (Figura 1).

10 Notablemente, en el caso de la combinación del compuesto 2 a la alta dosis de 100 $\mu\text{g/kg}$ más salmeterol, el efecto cronotrópico duró significativamente menos tiempo ($t_{50\%} = 35 \pm 5$ minutos) que aquel producido por la combinación del tiotropium a una dosis 10 veces menor más salmeterol ($t_{50\%} = 130 \pm 10$ minutos).

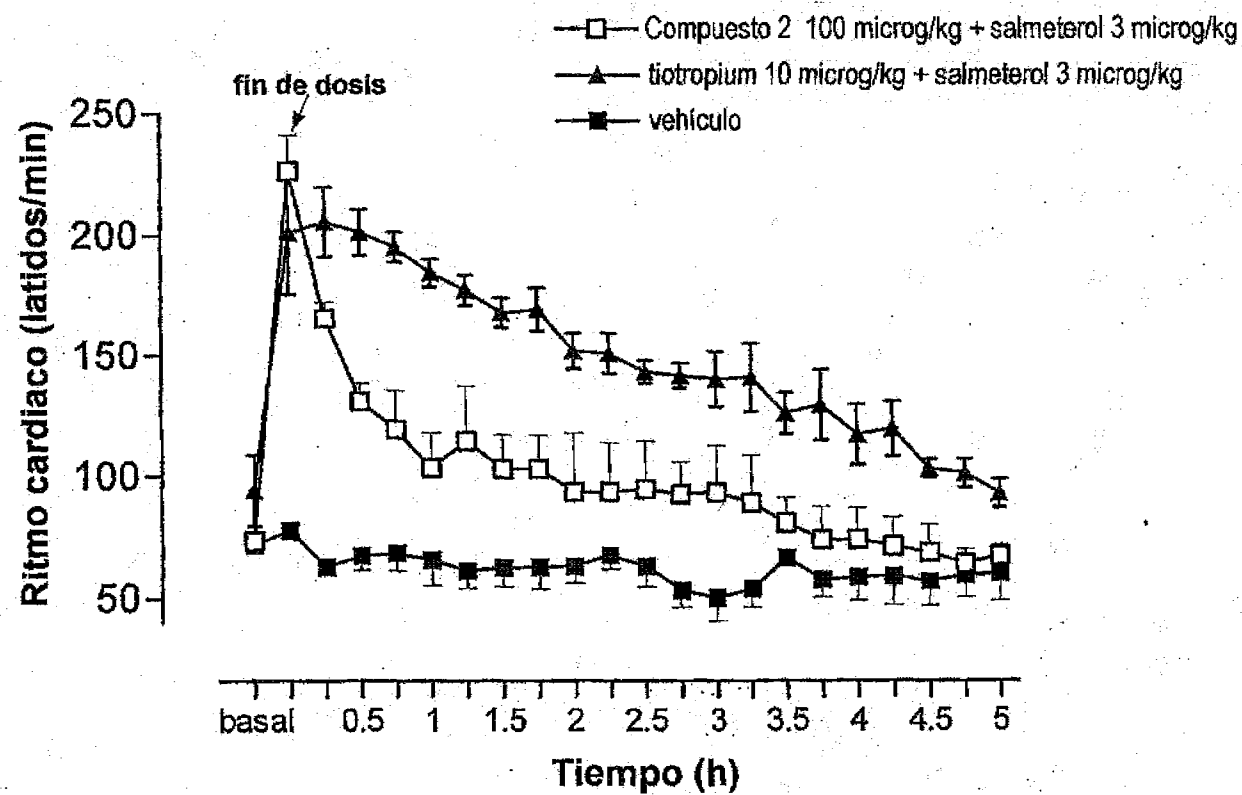
15 Estos resultados demuestran que la combinación del antagonista de M3 de la invención con LABA induce menos efectos colaterales cardíacos que la combinación de los antagonistas comerciales de M3, como el tiotropium, con LABA.

20 En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, las cuales los hacen particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes, incluyendo aquellos que tienen una condición cardíaca subyacente.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

25 La figura 1 muestra los efectos en el curso de tiempo sobre el ritmo cardíaco de las combinaciones de 0.3 $\mu\text{g/kg}$ del salmeterol ya sea con 100 $\mu\text{g/kg}$ del compuesto 2 ó 10 $\mu\text{g/kg}$ del tiotropium. Son también mostrados como una referencia los efectos de un vehículo.

Figura 1



N = 3. Análisis estadístico: ANDEVA de una sóla vía con post-prueba de Newman-Keuls.
Existen diferencias entre cada tratamiento y el grupo con vehículo y entre los tratamientos ($p < 0.001$)

132

184
183

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un β 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

2. Una combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,

3. La combinación de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde el β 2-agonista se selecciona del grupo que comprende arformoterol, bambuterol, bitoterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimeterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-15797U, KUL-1248, TA-2005, y QAB-149 opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles.

4. La combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el β 2-agonista se selecciona del grupo que comprende formoterol, salmeterol y QAB-149, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles.

5. La combinación de conformidad con cualquiera con la reivindicación 4, caracterizada porque el β 2-agonista es fumarato de formoterol.

6. La combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el β 2-agonista es xinafoato de salmeterol.

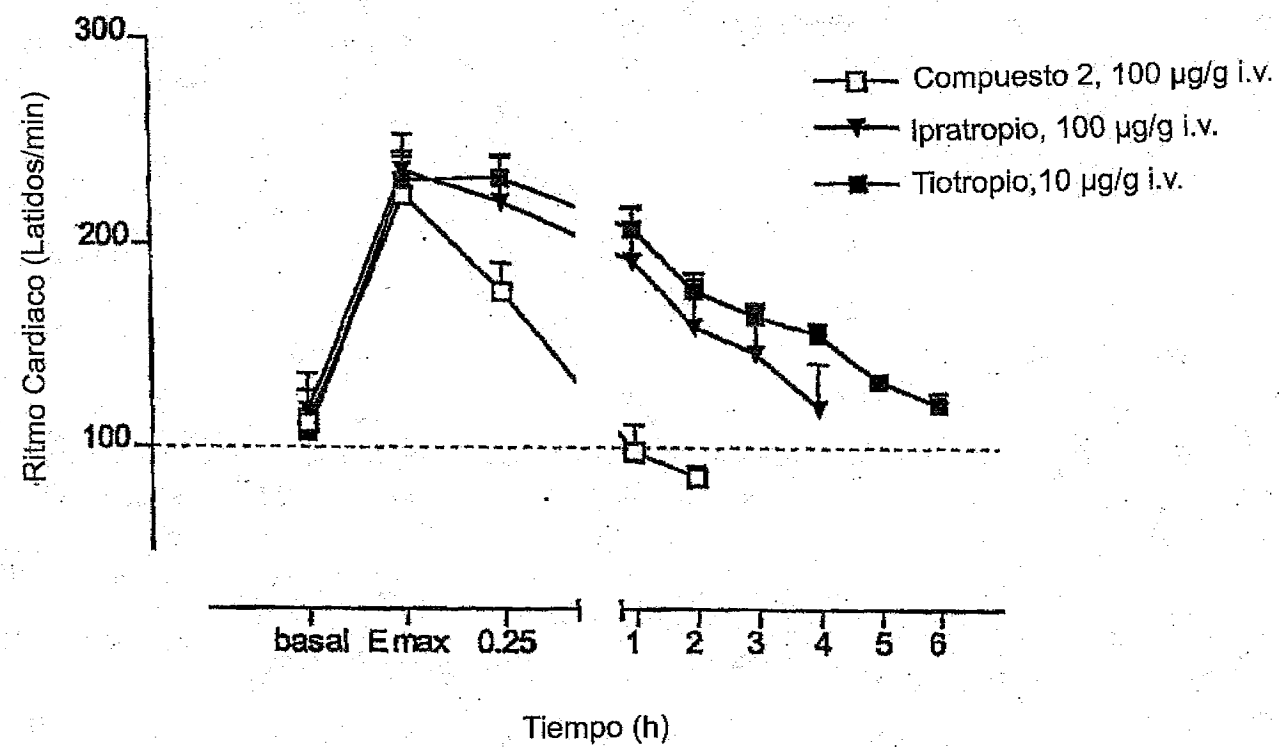
7. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.

8. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial.

9. La combinación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el compuesto activo (c) se selecciona del grupo que consiste de (a) inhibidores de PDE IV y (b) corticosteroides.

ANEXO

Efectos en el curso del tiempo del compuesto 2, tiotropio e ipratropio en el ritmo cardiaco de perros Beagle consientes



N=3 por tratamiento. Los datos del ipratropio corresponden a 2 animales a 100 µg/kg y el otro a 10 µg/kg

104

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 06121212
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 00096.0
Folios 005

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/EP2005/005837

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 104), modificaciones (Folios: 166 a 182).
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 18 (Folios: 105 a 108), modificadas 1 a 9 (folio: 184).
- 1.3. Gráficas: Folios: 110 a 113, 183, 185.
- 1.4. Rta del Solicitante: Folios: 160 a 164.
- 1.5. Prioridad: 31 de mayo de 2004, ES P200401312,
24 de febrero de 2005, EP 2005/001969,
25 de febrero de 2005 GB2005/000740,
25 de febrero de 2005, GB2005/000722.

2. Análisis de la Prioridad:

El objeto reivindicado en la presente solicitud corresponde a la prioridad.

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.

Reivindicaciones 1 a 6 (folio: 184): Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un β 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Reivindicación 7 (folio: 184): Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.

Reivindicaciones 8 y 9 (folio: 184): Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial.

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 cardíacos significativamente menores tales como taquicardia, y que tengan una fuerte actividad en el tracto respiratorio.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en una combinación que comprende (a) un β 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-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, 24-02-2005 y 25-02-2005.

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

D1: Derivados de quinuclidina y composiciones que los contienen.
D2: Derivados de quinuclidina y composiciones que los contienen

D3: derivados de pirrolidina que son agentes antimuscarínicos M3.

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un β 2-agonista y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Una combinación, caracterizada porque comprende además (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) inhibidores de PDE IV, (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1 para el uso simultáneo, separado o secuencial.

La anterioridad WO 01/04118 (folios: 137 a 142), se relaciona con: 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)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. Este compuesto se puede emplear en combinación con agonistas β 2, esteroides, antialérgicos o inhibidores de fosfodiesterasa IV.

El documento WO 02/053564 (folios: 143 a 147) 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, 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: 148 a 150) 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.

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 son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 9 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: 137 a 150), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud combinación que comprende (a) un agonista β 2 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual el objeto reivindicado carece de 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 9	Nivel Inventivo
D2	WO 02/053564	1 a 9	Nivel Inventivo
D3	WO 03/087094	1 a 9	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante presentó nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio, en donde suprime las referencias al producto, kit, paquete, métodos de tratamiento y usos médicos (ver folio: 160).

Con respecto al documento D1, el señor solicitante dice lo siguiente: "...El documento D1 presenta una gran cantidad de compuestos entre los cuales se encuentra el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano como un antagonista M3 nuevo. La tabla de actividad que se presenta... de D1 compara la actividad de los nuevos compuestos que se presentan en dicho documento con dos de antagonistas M3 conocidos... No existe una enseñanza clara en el documento D1 sobre una combinación específica de (a) el antagonista M3... y (b) un β -agonista..." (Folio: 162).

Aunque en el documento D1 no hay una combinación específica del compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y un compuesto específico que pertenezca a los β -agonistas, de todas maneras este documento sí sugiere la combinación de compuestos antagonistas M3 como el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano con β -agonistas.

Cabe anotar que las reivindicaciones de la presente solicitud no presentan una combinación específica, porque menciona que el segundo componente de la combinación pertenece a un β -agonista sin decir cuál específicamente. Así que la combinación reclamada es bastante general y está sugerida por los documentos citados en el examen de Fondo.

Con respecto al documento D3, el señor solicitante argumenta: "... dicho documento no presenta el antagonista M3 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano... 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..." (Folio: 163).

El documento D3, WO 03/087094, en la página 1, líneas 14 a 16 y 27 a 31 (folio: 149) enseña que los antagonistas M3 se emplean para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por presentar un aumento en el tono parasimpático, excesiva secreción glandular o por contracción del músculo liso; ejemplos de esta

190 *EL*

clase de enfermedades están las de tipo respiratorio como por ejemplo EPOC o COPD, bronquitis, asma, entre otras. 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. Esta anterioridad 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 antagonista M3 bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano con alguno de los β -agonistas conocidos que se relacionan en las reivindicaciones 3 a 6 (folio: 184).

En relación a D2, el señor solicitante afirma que: "... el mismo no enseña el antagonista M3 específico de la presente solicitud... no puede entonces comprender las combinaciones con β -agonistas que se presentan en la solicitud de referencia..." (Folio: 163).

El documento D2, WO 02/053564, enseña un compuesto derivado de quinuclidina antagonista M3 muy cercano estructuralmente al compuesto mostrado en la presente solicitud; dicha anterioridad divulga combinaciones de tales derivados con β -agonistas. Además, que se pueden administrar solos, en forma simultánea o secuencial para el tratamiento de enfermedades respiratorias. 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, estas anterioridades 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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

27 ENE. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 3794

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005