

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, CC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121216-00006-0000

Fecha: 2010-05-25 17:04:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 38

11
50
14
80

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06121216
Asunto : Solicitud de patente para: **COMBINACIÓN QUE
COMPRENDE UN INHIBIDOR DE DPE-4 Y UN
ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3
EL CUAL ES (3R)-2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-
CARBONILOXI)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO**
Solicitante : LABORATORIOS 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 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, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. 2667 notificado por fijación en lista del 26 de febrero de 2010.

2. Mediante oficio No. 2667 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Título

El Examinador recomienda ajustar el título de la solicitud con el fin de que refleje la materia que se desea proteger.

Señala el Examinador que la reivindicación 4 busca proteger un producto que se caracteriza por el uso simultáneo, concurrente, separado y secuencial y método de tratamiento y no por sus características técnicas.

De la misma manera se afirma que las reivindicaciones 11 a 17 no son claras ni concisas por cuanto mencionan una combinación, un producto, un equipo de partes, un paquete, uso o método y crean falsa dependencia.

2.2 Unidad de invención

De acuerdo con el Examinador, la presente solicitud carece de unidad de invención por cuanto menciona diferentes productos, entre los cuales no existe un concepto común inventivo.

2.3 Excepción a la patentabilidad

Bajo este criterio se objeta la reivindicación 10 por cuanto reclama un método de tratamiento.

2.4 Reivindicaciones relativas a un uso

Dado que las reivindicaciones 7 a 9 reclaman un uso, han sido objetadas por no ser patentables de acuerdo con la legislación actual.

2.5 Novedad

Considera el Examinador que el documento D1: WO 01/04118 y titulado "NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME" afecta la novedad de la presente solicitud. De acuerdo con los argumentos expuestos, dicha anterioridad comprende la combinación definida en la reivindicación 1 y sus dependientes.

3. De este modo y con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121216-00006-0000

Fecha: 2010-05-25 17:04:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALJ
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 36

11
50
14
80

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06121216
Asunto : Solicitud de patente para: **COMBINACIÓN QUE
COMPRENDE UN INHIBIDOR DE DPE-4 Y UN
ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3
EL CUAL ES (3R)-2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-
CARBONILOXI)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO**
Solicitante : LABORATORIOS 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 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, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. 2667 notificado por fijación en lista del 26 de febrero de 2010.

2. Mediante oficio No. 2667 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Título

El Examinador recomienda ajustar el título de la solicitud con el fin de que refleje la materia que se desea proteger.

Señala el Examinador que la reivindicación 4 busca proteger un producto que se caracteriza por el uso simultáneo, concurrente, separado y secuencial y método de tratamiento y no por sus características técnicas.

De la misma manera se afirma que las reivindicaciones 11 a 17 no son claras ni concisas por cuanto mencionan una combinación, un producto, un equipo de partes, un paquete, uso o método y crean falsa dependencia.

2.2 Unidad de invención

De acuerdo con el Examinador, la presente solicitud carece de unidad de invención por cuanto menciona diferentes productos, entre los cuales no existe un concepto común inventivo.

2.3 Excepción a la patentabilidad

Bajo este criterio se objeta la reivindicación 10 por cuanto reclama un método de tratamiento.

2.4 Reivindicaciones relativas a un uso

Dado que las reivindicaciones 7 a 9 reclaman un uso, han sido objetadas por no ser patentables de acuerdo con la legislación actual.

2.5 Novedad

Considera el Examinador que el documento D1: WO 01/04118 y titulado "NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME" afecta la novedad de la presente solicitud. De acuerdo con los argumentos expuestos, dicha anterioridad comprende la combinación definida en la reivindicación 1 y sus dependientes.

3. De este modo y con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar una nueva memoria descriptiva, un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones, así como un nuevo título para la solicitud.

Las modificaciones realizadas son las siguientes:

- El pliego reivindicatorio se encuentra dirigido ahora únicamente a la combinación farmacéutica, caracterizada por sus componentes
- Se han eliminado las reivindicaciones 4 a 11
- La memoria descriptiva ha sido limitada de acuerdo con el nuevo pliego reivindicatorio
- Finalmente, el título de la solicitud ha sido modificado como se indica a continuación:

COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE DPE-4 Y UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 EL CUAL ES (3R)-2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-CARBONILOXI)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO

De acuerdo con lo anterior, se presenta un pliego reivindicatorio claro, conciso, que posee un único concepto inventivo (la combinación farmacéutica) y que no reivindica usos o métodos de tratamiento.

Por lo tanto consideramos que las objeciones formuladas a este respecto se ven superadas.

Aclaraciones sobre la invención

Con el fin de complementar los argumentos de patentabilidad que se presentan más adelante, se desean poner de presente las siguientes aclaraciones:

CAVELIER

ABOGADOS

La presente invención se relaciona con una combinación de ingredientes activos los cuales se conocían de forma separada como agentes potenciales útiles en el tratamiento de enfermedad respiratoria.

Tal como puede establecer una persona medianamente versada en la materia, existe un alto número de acercamientos posibles con el objeto de lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de enfermedad respiratoria. Por ejemplo, se conoce que los glucocorticoides, los inhibidores de fosfodiesterasa IV, los β -agonistas, los antagonistas leucotrienos, los inhibidores de egfr-quínasa, los inhibidores de p38, los agonistas NK1 y los agonistas muscarínicos M3 son todos potencialmente útiles.

Sin embargo, se ha descubierto de manera inesperada que una combinación específica de un inhibidor de PDE4 y un antagonista de los receptores muscarínicos M3 el cual es (3R)-2-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, posee un efecto broncodilatador mejorado.

El efecto broncodilatador mejorado que se obtiene cuando estos dos compuestos son combinados es evidente a partir de los resultados experimentales que se presentan junto con este escrito (Ver anexo 1: Reportes Experimentales). De este modo se demuestra que la combinación reivindicada es significativamente más activa comparada con la monoterapia de los componentes. Por ejemplo en el reporte experimental 1 se encontró que el roflumilast administrado de manera individual no inhibió en absoluto la broncoconstricción ACh-inducida en cerdos machos Dunkin-Hartley y por el contrario potenció significativamente la actividad del antagonista muscarínico M3.

Del mismo modo, el resultado experimental 3 también demuestra claramente que la combinación del inhibidor de PDE-4 oglemilast y el (3R)-2-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano logran el mismo efecto mejorado.

Tal como se menciona en la página 2 de la descripción como se presentó inicialmente, la broncodilatación mejorada y lograda con la terapia de combinación posee una ventaja terapéutica adicional: se

requieren concentraciones menores de cada componente activo. Esto a su vez permite reducir los efectos colaterales del medicamento.

Finalmente y no menos importante es que el efecto terapéutico mejorado no se observa con otros antagonistas muscarínicos M3. El reporte experimental 2 muestra los resultados para una combinación que comprende tiotropio (un antagonista muscarínico M3 ampliamente conocido en el mercado) y el mismo inhibidor PDE-4 que se empleó en el reporte experimental 1. El reporte experimental 2 claramente muestra que la combinación de tiotropio y del inhibidor de DPE-4 no provee una protección incrementada contra la broncoconstricción ACh-inducida, al ser comparada con la administración de tiotropio de manera individual.

3.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

A este respecto, deseamos llamar la atención sobre la precisión que hace el Manual Andino de patentes¹ sobre la novedad respecto de expresiones generales y rangos: "Una expresión general **no destruye la novedad de un elemento específico** que cae dentro de esta expresión. (...) una descripción genérica no destruye normalmente la novedad de un ejemplo específico que caiga dentro de dicha descripción genérica".

De acuerdo con lo anterior, se tiene que el documento D1 revela un alto número de compuestos como nuevos antagonistas M3: 159 compuestos se mencionan en la sección de ejemplos, entre los cuales se encuentra el (3R)-2-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Ver ejemplo 129).

La única mención que hace D1 con respecto a la combinación de antagonistas muscarínicos M3 con inhibidores de PDE-4 se encuentra en la página 1, líneas 19 a 21 de la descripción. Sin embargo, el objeto de la presente invención sólo puede ser derivado de dicho aparte de la siguiente forma: (a) seleccionando el antagonista M3 específico (3R)-2-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano a partir de todos los compuestos posibles indicados en D1 y (b)

¹ OMPI. Manual Para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. Quito, Ecuador, 2004. Páginas 65 a 67.

CAVELIER

ABOGADOS

seleccionando además los inhibidores de PDE-4 de la lista de medicamentos que se encuentra en la página 1, líneas 20 a 21 de D1.

Es bien sabido que un objeto que sólo puede ser derivado de una selección dual (como establece el Manual Andino de Patentes para invenciones que involucran la selección de sustituyentes para una fórmula química, Ver página 71), puede constituir una selección novedosa e inventiva.

Este es entonces el caso preciso de la presente solicitud, toda vez que se reivindica una combinación que comprende dos componentes que deben ser seleccionados de dos listas diferentes. Adicionalmente, la presente invención ofrece una ventaja terapéutica sobre el arte previo tal como se demuestra con los reportes experimentales, los cuales muestran que la combinación reivindicada provee un efecto broncodilatador mejorado comparado con la administración individual de los componentes.

Dicha ventaja terapéutica no ha sido revelada por D1, por lo que no existe una enseñanza clara que indique a la persona medianamente versada en la materia que la combinación específica de un inhibidor de PDE4 y un antagonista de los receptores muscarínicos M3 el cual es (3R)-2-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, posea un efecto broncodilatador mejorado. Por lo tanto consideramos que la combinación reivindicada es tanto novedosa como inventiva sobre D1.

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

5. ANEXOS

- Nueva memoria descriptiva
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Anexo 1: Reportes Experimentales

147
146
CAVELIER

ABOGADOS

- Sustitución de poder a mi favor otorgada por el Doctor Emilio Ferrero.

Señora Directora,

Luz Clemencia Góez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-06734-845-009-8

COLO-11194-841-013-4

JMS\JMS\ID-171500\WPCL6734

No. M-2010-171500\JMS

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 PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 06.121.216

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presentos 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



Copia auténtica de la Sustitución del poder otorgada por el Doctor Emilio Ferrero a mi favor que me faculta para continuar con el trámite de la presente solicitud, y para lo cual solicito me sea reconocida personería.

149
43

8

NOMBRE LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA Luz Clemencia Cocher

C.C. 35.436.344 de Usaquen T.P.A. 23.536

266 JMS

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72 - 35

BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com

E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611

TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

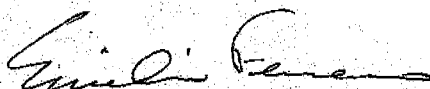
D.

Poderdante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

Poder conferido el : 23/01/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

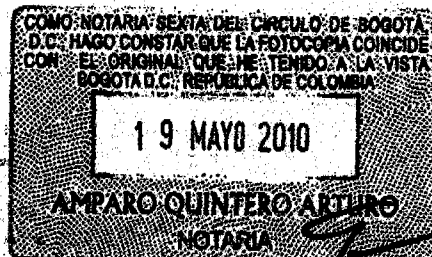
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



6

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **03 NOV 2009**
Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C.
Comparecido(eron) **[Firma]**
[Firma]
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
4580199731929
35416341982355
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fuen
su Clemencia Sobez



COMO: NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA,
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

151
ISO

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS E INHIBIDORES DE PDE4

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las nuevas combinaciones de ciertos agentes muscarínicos con inhibidores de PDE4, y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

DESCRIPCION
MODIFICACION

Los inhibidores de PDE4 y los agentes antimuscarínicos en particular antagonistas de los receptores muscarínicos M3, son dos clases de fármacos útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como, el asma o las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD, por sus siglas en inglés).

Aunque los inhibidores de PDE4 y los agentes antimuscarínicos pueden ser terapias efectivas, existe una necesidad clínica para las terapias contra el asma y el COPD que tengan acción potente y selectiva y que tengan un perfil de acción ventajoso.

Se sabe que ambas clases de fármacos pueden ser utilizadas en combinación.

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.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio, si un antimuscarínico de la fórmula (I) es utilizado con uno o más inhibidores de PDE4. En vista de este efecto, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis más pequeñas que lo que podría ser el caso con

compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados tales como pueden ocurrir cuando los inhibidores de PDE4 antimuscarínicos de la fórmula (I) son administrados solos.

La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que comprende : (a) un inhibidor de PDE4 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.

Los ejemplos de aniones farmacéuticamente aceptables de los ácidos mono o polivalentes son los aniones derivados de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como el ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico. Además, pueden ser utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados.

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, 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.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la invención con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona además una combinación como se describe anteriormente que además comprende (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) el agonista de β_2 , (b) corticosteorides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de egfr-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) agonista β_2 y (b) corticosteroides.

Es una modalidad de la presente invención que la combinación comprenda (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la invención y (a) un inhibidor de PDE4 como los compuestos activos únicos.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que van a ser utilizados en las combinaciones de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofomilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, Celgene), MN-001 (ejemplo, Kyorin), KW-4490 (ejemplo, Kyowa Hakko), dimaleato de benafentrina, zardaverina, tolafentrina, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, 4-(3-clorofenil)-1,7-dietilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarboxamido]piridin-1-óxido, NIK-616 (ejemplo, Nikken Chemicals), CDC-998 (ejemplo, Celgene), Project PDE4 (ejemplo, Celltech), EHT-0202 (ejemplo, ExonHit Therapeutics), 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona, ND-1251 (ejemplo, Neuro3d), GRC-3886 (ejemplo, Glenmark Pharmaceuticals), Atizoram, Pumafentrina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, clorhidrato de 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]piridin-2-il]-4-(3-piridil)ftalazin-1(2H)-ona, 1-etil-8-metoxi-3-metil-5-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-4(5H)-ona, 4-(3-bromofenil)-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirroló[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-3-carboxamida, hidroxipumafentrina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/.

Los inhibidores de PDE4 preferidos bajo la presente invención son: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofomilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, Celgene), MN-001 (ejemplo,

Kyorin), y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/.

Los inhibidores de PDE4 todavía más preferidos bajo la presente invención son: teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, enprofilina, arifilina y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/. Los inhibidores de PDE4 más preferidos son cilomilast, roflumilast, denbufilina, tetomilast y los compuestos ejemplificados en las solicitudes de patente del PCT Nos. WO 03/097613, WO 2004/058729 y WO 2005/, en especial cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast, más preferentemente roflumilast y cilomilast.

Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de las combinaciones de los compuestos de la presente invención son preparadas en su mayor parte por medios convencionales. Donde el compuesto componente contiene un grupo ácido carboxílico, una sal adecuada del mismo puede ser formada al hacer reaccionar el compuesto con una base apropiada, para proporcionar la sal por adición de base correspondiente. Los ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal alcalino que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio, y las diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina, y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos componentes de la presente invención.

Para ciertos compuestos componentes, las sales por adición de ácido pueden ser formadas mediante el tratamiento de los compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrohaluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato, y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

En consecuencia, las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos componentes de la presente invención incluyen, pero no están limitados a: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato,

dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (del ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, y ftalato.

Los ejemplos particularmente preferidos de las sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables de los inhibidores de PDE4 son las sales farmacéuticamente aceptables que son seleccionadas de entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftalen-carboxílico o ácido maleico. Si se desea, pueden ser también utilizadas mezclas de los ácidos anteriormente mencionados para preparar las sales de los inhibidores de PDE4.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención, los inhibidores de PDE4 pueden estar presentes en las formas de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de los enantiómeros a partir de los racematos puede ser llevada a cabo utilizando métodos conocidos en la materia (por ejemplo, mediante cromatografía sobre fases quirales, etc.).

Una modalidad preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la invención con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina, y tetomilast. Aún más preferida es la combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la invención con cilomilast y la combinación de un antagonista de los receptores muscarínicos M3 de la invención con roflumilast.

Otra modalidad de la presente invención es una combinación de un antagonista de M3 el cual es bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano con un inhibidor de PDE4 seleccionado de cilomilast, roflumilast, denbufilina y tetomilast.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que son conocidas como útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como los agonistas β_2 , corticosteroides o glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de egfr-cinasa, inhibidores de p38-cinasa y/o antagonistas del receptor NK1.

155

Los agonistas β_2 preferidos para ser utilizados en las combinaciones de la invención son: arformoterol, bambuterol, bifolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nalmirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, 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]-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-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-ter-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol opcionalmente en la forma de su racemato, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los inhibidores de PDE4 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetona, fluocinolona acetona, fluocinonida, pivalato de clorcortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, 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, flunisolido, prednisona, fosfato de dexametasona sódica, triamcinolona, 17-valato 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 inhibidores de PDE4, 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-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 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 inhibidores de PDE4 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 e inhibidores de PDE4 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 e inhibidores de PDE4 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.

Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, los inhibidores de PDE4 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 distribución común, en donde éstos pueden ser formulados en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

En la modalidad más preferida, el antagonista de M3 de la invención y el inhibidor de PDE4 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.

La dicha composición farmacéutica puede ser preparada mezclando y procesando un antagonista M3, un inhibidor de PDE4 y otros aditivos y/o portadores opcionales mediante métodos conocidos per se.

Los compuestos activos en la combinación, por ejemplo, el antagonista de M3 de la invención, el inhibidor de PDE4 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 dispersión, etc.).

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien

159
158

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.

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 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.

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

161.
160

(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 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 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.

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.

162

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 tener en general el o los ingredientes activos y un propelente adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo 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. 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 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 pieza bucal.

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 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 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 inhibidor de PDE4 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 los inhibidores de PDE4, el roflumilast y cilomilast, 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 que el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y el roflumilast

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 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. La 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, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende teofilina, clorhidrato de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipanfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (ejemplo, Celgene), CC-1088 (ejemplo Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (ejemplo, Ono), CC-10004 (ejemplo, Celgene) y MN-001 (ejemplo, Kyorin), 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 aceptables.

4. La combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende cilomilast, roflumilast, denbufilina y tetomilast, 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 aceptables.

5. La combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es roflumilast.

6. La combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es cilomilast.

7. La 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

REVINDICACIONES
MODIFICACIONES

170
169

precedentes, caracterizada porque además comprende (c) otro compuesto activo seleccionado de: (a) agonistas β_2 , (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrieno D4, (d) inhibidores de la 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) agonista de β_2 y (b) corticosteroides.

JMS\JMS\ID-171502\WPCL6734

ANEXO 1: REPORTES EXPERIMENTALES

171
170

EXPERIMENTAL REPORT 1

EFFECTS ON ACETYLCHOLINE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION OF (R)-3-(9H-XANTHENE-9-CARBONYLOXY)-1-PHENETHYL-1-AZONIABICYCLO[2.2.2]OCTANE BROMIDE (LAS35201), ROFLUMILAST AND THEIR COMBINATION, ADMINISTERED BY INHALATION TO GUINEA PIGS

MATERIAL AND METHODS

Animals

Male Dunkin-Hartley guinea-pigs (400-600g) were obtained from Harlan (Interfauna Ibérica, Sant Feliu de Codines, Spain). Animals were housed in groups of four to five, at $22 \pm 2^\circ\text{C}$, humidity 40-70% with cycles of room air (10 per hour) and under 12 hours light/dark cycle. They were fed with maintenance diet for guinea-pig, supplemented with vitamin C (SAFE114, SAFE, France) and allowed to drink *ad libitum*. A minimum of 5 days acclimatization period was left before animals were used. All experiments were carried out with the approval of the Animal Ethical Committee.

Chemicals

The products used in this study were obtained as follows:

Acetylcholine hydrochloride (A-6625) was obtained from SIGMA; Ketamine (Imalgène500) from MERIAL; Xilacine (Rompun 2%) from BAYER; acepromazine (Calmo Neosan) from PFIZER; LAS35201 and roflumilast were synthesized at the Medicinal Chemistry Department of Almirall S.A. Because test compounds were highly hygroscopic, they were kept under dry conditions. LAS35201 and roflumilast were prepared daily. LAS35201 was prepared in $\leq 1\%$ HCl 1N (from Panreac) in distilled water and roflumilast were dissolved in 30% PEG 300 (polyethylenglycol 300, from Merck-Schuchardt) 2% NaOH 1N (from Panreac) in distilled water (pH 10) and maintained into hot water.

Animal Groups

Animals were randomised and distributed in two groups:

1. Control group: Animals were administered with vehicle (1% HCl 1N in distilled water or 30% PEG 300, 2% NaOH 1N in distilled water) by inhalation and bronchoconstriction was induced by intravenous acetylcholine (ACh, $30\mu\text{g/kg}$, i.v.).
2. Treated groups: Animals were administered with test compounds by inhalation and bronchoconstriction was induced by intravenous ACh, 1 hour after exposure.

Method

Guinea pigs were placed in a methacrylate box (17x17x25 cm) during a period of 10 min. At the beginning of this period and 5 min later a 1 min of vehicle or compound nebulization was performed by means of an ultrasonic nebulizer (DeVilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA, USA). This nebulization was driven by a mixture of 5%CO₂, 21%O₂, 74%N₂ at a flow of 3L/minute. Aerosols were generated from aqueous solutions, using the selected concentration of each compound ($0.3\mu\text{g/ml}$ for LAS35201 and $30\mu\text{g/ml}$ for roflumilast).

For the inhaled administration of the combination therapy, roflumilast was nebulized during the first period of 10 minutes as aforementioned. Then, maintaining the animal in the same methacrylate box, LAS35201 was administrated during the following 10 minutes period.
The evaluation of the anti-bronchoconstrictory activity of compounds was assessed one hour post treatment.

Animals were anesthetized with an intramuscular injection of ketamine (43,8 mg/Kg), xylazine (3,5 mg/Kg) and acepromazine (1,1 mg/Kg). If required, anesthesia was extended by additional intramuscular injections of the aforementioned anesthetic mixture. Trachea was cannulated with a polythene tube, 0.50/1.00mm and prepared for recording of airway resistance (Raw) by using a Fleisch pneumotachograf (Fleisch, Zabona, Switzerland) to monitor airflow. A PE-60 tube was inserted into the oesophagus to level of thorax to measure transpulmonary pressure. Carotid artery and jugular vein were cannulated for blood pressure monitoring (Stetham P23XL, Spectramed, Oxnard, California, USA) and challenge administration, respectively. Transducers were connected to a bridge amplifier (Physiological Recorder PR800 MUMED System, Ltd, London, UK). The intrapulmonary pressure was measured with a side connection to the cannulated trachea. Airway resistance (Raw) was calculated as the quotient of the changes in flow and pressure between isovolumetric points on inspiration and expiration. These variations in flow, intrapulmonary pressure and blood pressure were registered with Lfr Record Vers.7.1 USB software (Mumed Systems Ltd, London, UK). During the experiment animals were artificially ventilated with a small rodent ventilator (Ugo Basile, Biological Research Apparatus, Comerio - Varese, Italy) at a rate of 60 strokes min⁻¹ and a tidal volume of 10 ml Kg⁻¹. Temperature was maintained at 37°C by a homeothermic blanket.

Data analysis

The inhibition effect was determined for a specific treatment, at 1 hour post-exposure time. Each animal of treated groups was referred to the mean response of its corresponding vehicle group. Percentages of bronchoconstrictory inhibition were calculated as an average of 4-10 animals for each group.

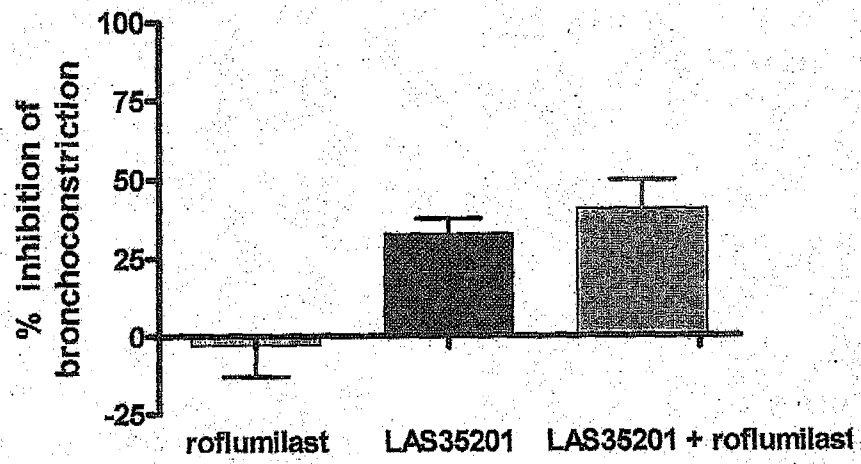
RESULTS

Acridinium bromide administered simultaneously with roflumilast by nebulization results in a synergistic inhibition of Ach-induced bronchoconstriction in guinea pigs.

Compound	n	Dose (µg/ml)	Inhibition effect (mean ± SEM)
LAS35201	6	0.3	33 ± 5
Roflumilast	6	30	-3 ± 10
LAS35201+ Roflumilast	10	0.3 + 30	32 41 ± 9

aval synergismo?

173
A2



174.
173

EXPERIMENTAL REPORT 2

EFFECTS ON ACETYLCHOLINE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION OF TIOTROPIUM AND ITS COMBINATION WITH ROFLUMILAST IN GUINEA PIGS.

MATERIAL AND METHODS

Animals

Male Dunkin-Hartley guinea-pigs (400-600g) were obtained from Harlan (Interfauna Ibérica, Sant Feliu de Codines, Spain). Animals were housed in groups of four to five, at $22 \pm 2^\circ\text{C}$, humidity 40-70% with cycles of room air (10 per hour) and under 12 hours light/dark cycle. They were fed with maintenance diet for guinea-pig, supplemented with vitamin C (SAFE114, SAFE, France) and allowed to drink *ad libitum*. A minimum of 5 days acclimatization period was left before animals were used. All experiments were carried out with the approval of The Animal Ethical Committee.

Chemicals

The products used in this study were obtained as follows:

Acetylcholine hydrochloride (A-6625) was obtained from SIGMA; Ketamine (Imalgène500) from MERIAL; Xilacine (Rompun 2%) from BAYER; acepromazine (Calmo Neosan) from PFIZER; tiotropium (LAS33693) and roflumilast (LAS36841) were synthesized at the Medicinal Chemistry Department of Almirall S.A. Because test compounds were highly hygroscopic, they were kept under dry conditions. Tiotropium was dissolved in distilled water, whereas roflumilast was dissolved in 1% NaOH 1N (from Panreac) distilled water. Both compounds were prepared daily.

Animal Groups

Animals were randomised and distributed in two groups:

1. Control group: Animals were administered with vehicle (1% NaOH 1N in distilled water) by inhalation and bronchoconstriction was induced by intravenous acetylcholine (ACh, $30\mu\text{g/kg}$, i.v.).
2. Treated group: Animals were administered with test compounds by inhalation and bronchoconstriction was induced by intravenous ACh, 1 hour after exposure.

Method

Guinea pigs were placed in a methacrylate box (17x17x25 cm) during a period of 10 min. At the beginning of this period and 5 min later a 1 min of vehicle or compound nebulization was performed by means of an ultrasonic nebulizer (Devilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA, USA). This nebulization was driven by a mixture of 5%CO₂, 21%O₂, 74%N₂ at a flow of 3L/minute. Aerosols were generated from aqueous solutions, using the selected concentration of each compound ($1\mu\text{g/ml}$ for tiotropium and $30\mu\text{g/ml}$ for roflumilast).

For the inhaled administration of the combination therapy, roflumilast was nebulized during the first period of 10 minutes as aforementioned. Then, maintaining the animal in the same methacrylate box, tiotropium was administrated during the following 10 minutes period.

The evaluation of the anti-bronchoconstrictory activity of compounds was assessed one hour post treatment.

Animals were anesthetized with an intramuscular injection of ketamine (43,8 mg/Kg), xylazine (3,5 mg/Kg) and acepromazine (1,1 mg/Kg). If required, anesthesia was extended by additional intramuscular injections of the aforementioned anesthetic mixture. Trachea was cannulated with a *polythene tube*, 0.50/1.00mm and prepared for recording of airway resistance (Raw) by using a Fleisch pneumotachograf (Fleisch, Zabona, Switzerland) to monitor airflow. A PE-60 tube was inserted into the oesophagus to level of thorax to measure transpulmonary pressure. Carotid artery and jugular vein were cannulated for blood pressure monitoring (Stetham P23XL, Spectramed, Oxnard, California, USA) and challenge administration, respectively. Transducers were connected to a bridge amplifier (Physiological Recorder PR800 MUMED System, Ltd, London, UK). The intrapulmonary pressure was measured with a side connection to the cannulated trachea. Airway resistance (Raw) was calculated as the quotient of the changes in flow and pressure between isovolumetric points on inspiration and expiration. These variations in flow, intrapulmonary pressure and blood pressure were registered with Lfr Record Vers.7.1 USB software (Mumed Systems Ltd, London, UK). During the experiment animals were artificially ventilated with a small rodent ventilator (Ugo Basile, Biological Research Apparatus, Comerio – Varese, Italy) at a rate of 60 strokes min⁻¹ and a tidal volume of 10 ml Kg⁻¹. Temperature was maintained at 37°C by a homeothermic blanket.

Data analysis

The inhibition effect was determined for a specific treatment, at 1 hour post-exposure time. Each animal of treated groups was referred to the mean response of its corresponding vehicle group. Percentages of bronchoconstrictory inhibition were calculated as an average of 4-8 animals for each group.

RESULTS

The administration by nebulization of a combination of tiotropium and roflumilast produces an inhibition of ACh-induced bronchoconstriction in guinea pigs, which is not larger than the inhibition produced by tiotropium alone.

Compound	n	Dose (µg/ml)	Inhibition effect (mean ± SEM)
Tiotropium	6	1	24 ± 5
Tiotropium + Roflumilast	8	1 + 30	16 ± 7

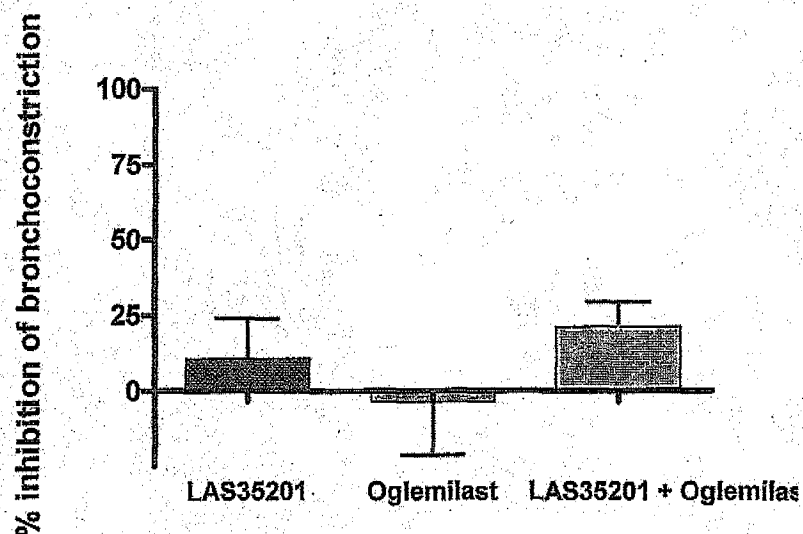
176
175

EXPERIMENTAL REPORT 3

EFFECTS ON ACETYLCHOLINE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION OF (R)-3-(8H-XANTHENE-9-CARBONYLOXY)-1-PHENETHYL-1-AZONIABICYCLO[2.2.2]OCTANE BROMIDE (LAS35201), OGLEMILAST AND THEIR COMBINATION

Compound	n	Dose (µg/ml)	Inhibition effect (mean ± SEM)
LAS35201	8	0.3	11 ± 13
Oglemilast	8	30	-4 ± 18
LAS35201+ Oglemilast	7	0.3 + 30	21 ± 8

?
can synergism?



176

177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO

Radicación 06-121216
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 10502
Folios 5

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/EP2005/005839

Fecha de Presentación Interna

Mayo 31 de 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: 48 a 104 como se radicó inicialmente
Folios: 151 a 168 modificada
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 105 a 109 como se radicó inicialmente
Folios: 169 a 170 modificadas
- 1.3. Prioridad: ES P200401312 del 31 de Mayo de 2004
ES PCT/EP2005/001969 del 24 de Febrero de 2005
GB PCT/GB2005/000740 del 25 de Febrero de 2005
GB PCT/GB2005/000722 del 25 de Febrero de 2005
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 Folios: 141 a 176

2. Objeto de la invención

Título:

"COMBINACION QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE PDE4 Y UN
ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARINICOS M3 EL CUAL ES 3(R)-
2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-CARBONILOXI)-1-
AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO". Modificado folio 143.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Exp. 2006 121216

- 177
- Reivindicaciones 1 a 9: Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano

El problema planteado en esta solicitud es el proveer nuevas combinaciones de ciertos agentes antimuscarínicos con inhibidores de PDE4; las cuales se usan en el tratamiento de trastornos respiratorios.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta una combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A61K 31/439, A61K 31/167 y A61K 31/137

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- ✓ La Reivindicación 1; el término "inhibidor de PDE4" no está definiendo de manera específica a qué compuesto se está refiriendo, por tal razón el comportamiento de cualquier inhibidor de PDE4 no se puede extrapolar a todos en relación a la combinación con el antagonista de los receptores muscarínicos M3, como es: 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano. Las únicas composiciones que se presentan a través de los ejemplos, son las que presentan la combinación del antagonista del receptor muscarínico M3 con los inhibidores PDE4 (Roflumilast y Cilomilast).
- ✓ La Reivindicación 2; hace referencia a inhibidores de PDE4 los cuales están denominados a través de números o marcas comerciales, por ejemplo: CDC-801 (Celgene), CC-1011 (Celgene), ONO-6126 (Ono), CC-10004 (Celgene) y MN-001 (Kyorin); no se aceptan por ser nombres comerciales y/o marcas registradas las cuales pueden cambiar con el paso del tiempo y además no permiten establecer el alcance de la reivindicación, por lo tanto se sugiere especificar los nombres de los compuestos.
- ✓ Las Reivindicaciones 8 y 9; que hacen referencia a una combinación no solo de un inhibidor de PDE4 y un receptor muscarínico M3, sino además de un (a) agonista de β_2 , (b) corticosteroides, (c) antagonistas de leucotrienos D4, (d) inhibidores de eger-cinasa, (e) inhibidores de cinasa p38 y (f) agonistas del receptor NK1, para uso simultáneo, separado y secuencial; no se aceptan ya que no se encuentran soportadas en el capítulo descriptivo.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que defina el alcance de su invención, de acuerdo a lo señalado anteriormente.

4. 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: Mayo 31 de 2004

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha
D1	WO 01/04118	NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME	Junio 18 de 2001 (Publicación)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

- Reivindicación 1: Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-121216	D1 = WO 01/04118
Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano	Combinación que comprende: (a) inhibidor de PDE4 y (b) antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano Folios 135 (líneas 19 a 21) y 136 (líneas 20 y 21)

El documento D1 divulga: una combinación que comprende (a) inhibidor de PDE4 y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3, que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano; por lo tanto la combinación reivindicada no es nueva.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Con base en el concepto técnico No. 456, el solicitante dice, que para subsanar las objeciones de la oficina, presenta las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos (folios: 141 a 176) en referencia al capítulo reivindicatorio, así:

- "Se dirige ahora únicamente a la combinación farmacéutica"
- "Se han eliminado las reivindicaciones 4 a 11"
- "La memoria descriptiva ha sido limitada de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio"
- "El título de la solicitud ha sido modificado"

179

SIC: Se acepta, el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 169 y 170), la limitación realizada al capítulo descriptivo (folios 151 a 168) y el cambio de título (folio 143).

Aclaraciones sobre la invención:

- "Los ingredientes activos de esta combinación , se conocían de forma separada como agentes potenciales en el tratamiento de la enfermedad respiratoria"
- "Una persona medianamente versada en la materia puede establecer que existe un alto número de acercamientos posibles con el objeto de lograr un efecto terapéutico con el tratamiento de la enfermedad respiratoria. Conociendo otros grupos de medicamentos que son potencialmente útiles "
- "Se ha descubierto de manera inesperada que un inhibidor de PDE4 y un antagonista de los receptores muscarínicos M3 (como el reivindicado) posee un efecto broncodilatador mejorado"
- "D1 menciona la combinación de antagonistas muscarínicos M3 con inhibidores de PDE4"
- "La presente invención ofrece una ventaja técnica sobre el arte previo, presentando un efecto broncodilatador mejorado"

SIC: Con respecto a lo argumentado por el solicitante en relación a las aclaraciones sobre la invención y los argumentos a favor de la patentabilidad con base en el documento D1, esta oficina se permite decir que:

D1 (como el arte previo), enseña como agentes potenciales en el tratamiento de la enfermedad respiratoria, los ingredientes activos de la combinación; por lo tanto y como lo afirma el solicitante (folio 144), una persona medianamente versada en la materia sabe que el efecto se incrementa cuando dos compuestos se unen para potenciar y/o mejorar el efecto terapéutico deseado, en este caso en la unión de un inhibidor PDE4 y un antagonista del receptor muscarínico M3. Así que la Novedad se ve afectada cuando forma parte del estado de la técnica, como es el caso de la solicitud tal como se encuentra reivindicada. De acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio, esta oficina realiza un nuevo análisis de patentabilidad, el cual se encuentra detallado en el punto cinco (5) del presente concepto.

7. Conclusión:

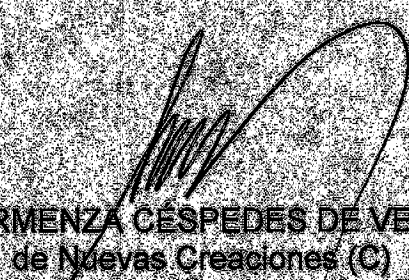
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/04118	1 a 9	Novedad

287 1380

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 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 (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2400

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080