

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Señora Directora

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

EDIFICIO
CARRERA
BOGOTÁ 8,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121218-00007-0000

Fecha: 2010-08-17 16:23:02

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 444 RESPUESTA REQUE

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 23

7 3611

1 8650

1 4814

7743

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.121.218
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "COMBINACIONES QUE
COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS Y
CORTICOSTEROIDES"
Solicitante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K 045/000, A61P 011/006
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. 4860 notificado por fijación en lista del 9 de abril de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 4860 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. 4860. 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 de acuerdo a la limitación del nuevo capítulo reivindicatorio.

3.3 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

153
152

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 un corticosteroide con 3(3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano.

La combinación que reclama mi representada presenta una eficacia mejorada que se prueba en el Reporte Experimental adjunto. Dicho reporte muestra los resultados de una prueba en perros Beagle machos con una combinación de (a) (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano con (b) un corticosteroide representativo (fluticasona). Dicha prueba mostró que la combinación de estos fármacos era significativamente más activa que lo que se podía esperar de la actividad monoterapéutica respectiva. De hecho, la fluticasona al ser administrada sola no inhibió la broncoconstricción ACh inducida pero si potenció de forma significativa la actividad broncoprotectiva del (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano.

De acuerdo a lo que se menciona en las páginas 1 y 2 de la descripción de la presente solicitud, la broncoprotección mejorada que se alcanza por la combinación terapéutica tiene la ventaja terapéutica de alcanzar un efecto al utilizar concentraciones menores del antagonista M3 broncoprotectivo de la presente solicitud. Lo que genera una disminución de los efectos secundarios del medicamento.

El documento D1 presenta una gran cantidad de compuestos entre los cuales se encuentra el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano como un antagonista M3 nuevo. Sin embargo, 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 corticosteroide. 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. Adjunto presentamos un Reporte Experimental que muestra de forma clara que la combinación específica de fármacos que se presenta en la invención en referencia es más activa que la actividad que se muestra para los compuestos individuales. Lo anterior se da porque el corticosteroide es capaz de potenciar la actividad broncoprotectiva del 3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Las ventajas terapéuticas de la presente invención no se presentan en WO01/04118. No existe ninguna enseñanza o sugerencia en D1 que muestre que un corticosteroide potenciaría la actividad de 3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano permitiendo un efecto terapéutico útil con una cantidad menor del ingrediente activo broncoprotector.

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

En relación con el documento D2, el mismo 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano porque R_4 , R_5 y R_6 no pueden ser un grupo 9H-xanten. Al no presentar D2 el antagonista M3 específico de la presente solicitud, no puede entonces comprender las combinaciones con corticosteroides que se presentan en la solicitud en referencia. Además, tal y como se explicó 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.

Con respecto al documento D3, dicho documento no presenta el antagonista M3 (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. Además, la formula general (I) en D3 no comprende el antagonista M3 de la presente solicitud porque dicha formula contiene una unidad de pirrolidinio en cambio de una quinuclidina central. Al no comprender D3 el antagonista M3 específico de la presente solicitud, es claro que tampoco puede comprender las combinaciones de dicho compuesto con un corticosteroide. 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 corticosteroide. Por lo anterior, es claro que la materia reivindicada por mi representada es nueva e inventiva en vista de las enseñanzas de D3.

153
154

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-19054541.

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 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.
- Reporte Experimental

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

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

246
COLO-06734-845-007-2
COLO-11194-841-012-6
LMAILMAID-176393WPCL6734
No. M-2010-176393LMA

156
155

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: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.121.218</u>	
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: <u>Luz Clemencia de Paez</u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARINICOS Y CORTICOSTEROIDES

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Aunque los corticosteroides y los agentes antimuscarínicos pueden ser terapias
15 efectivas, existe una necesidad clínica para las terapias contra el asma y COPD, que tengan una 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 Solicitudes de Patente Internacionales WO0178736, WO0178739, WO0178741, WO0178743, WO0246106 y WO0247667 describen algunos ejemplos de tales
20 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
25 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.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA 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
35 corticosteroides. 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, conservando todavía una actividad robusta en el tracto respiratorio.

La presente invención proporciona en consecuencia una combinación que

comprende (a) un corticosteroide 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 una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

5 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
10 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 los ingredientes activos (a) y (b) que forman parte de una composición farmacéutica simple.

15 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.
20 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 para tratar a un paciente humano o animal que sufre de o es susceptible a una enfermedad respiratoria que responde al antagonismo de M3.

25 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).

Preferentemente, el paciente es un humano.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un
30 corticosteroide y (b) un antagonista M3 de la invención en asociación con (c) un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

En una modalidad de la presente invención es que la combinación comprende (b) un antagonista M3 de la invención y (a) un corticosteroide como los compuestos activos

únicos.

Los corticoesteroides preferidos que van a ser utilizados en las combinaciones de la invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetonida, fluocinolona acetonida, 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 corticosteroides particularmente preferidos bajo la presente invención son: dexametasona, budesonida, beclometasona, triamcinolona, dexametasona, mometasona, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, fosfato sódico de dexametasona y ésteres de los mismos, así como el éster (S)-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -carbotoico.

Los corticosteroides todavía más preferidos bajo la presente invención son: budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida, triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona hexaacetpmoda y propionato de fluticasona, 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. Aún más preferidas son la budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona. Los corticosteroides más preferidos de la presente invención son budesonida y dipropionato de beclometasona.

Cualquier referencia a los corticosteroides dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a las sales o derivados de los mismos que pueden ser formadas a partir de los corticosteroides. Los ejemplos de las posibles sales o derivados incluyen: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos diácidos, palmitatos, pivalatos, farnesilatos, aceponatos, suleptanatos, prednicarbatos, furoatos o acetonidas. En algunos casos los corticosteroides pueden también aparecer en la forma de sus hidratos.

Una modalidad preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista M3 de la invención con un corticoesteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención es una combinación de un antagonista M3 de la invención con un corticoesteroide seleccionado de budesonida, propionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.

5 Otra modalidad 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 corticosteroide seleccionado de budesonida, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, ciclesonida y propionato de fluticasona.

De acuerdo a una modalidad de la invención, el corticosteroide es un derivado de
10 beclometasona, en particular dipropionato de beclometasona.

De acuerdo a otra modalidad de la invención, el corticosteroide es budesonida.

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 inhibidores de PDE4, agonistas $\beta 2$ o
15 glucocorticoides, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de la egfr-cinasa, inhibidores de la cinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 que pueden ser combinados con los 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-feniletíl]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-
20 [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
30 número WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de Patente Española número P200302613.

Los ejemplos de agonistas $\beta 2$ adecuados que pueden ser combinados con antagonistas M3 y corticosteroides son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, 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-
35 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-feniletoxi)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 antagonistas de LTD4 que pueden ser combinados con los antagonistas de M3 y los corticosteroides, son tomelukast, ibudilast, pobelukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, 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 corticosteroides 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 corticosteroides son edisilato de clormetiazol, doramapimod, 5-(2,6-diclorofenil)-2-(2,4-difluorofenilsulfanil)-6H-pirimido[3,4-b]piridazin-6-ona, 4-acetamido-N-(ter-butil)benzamida, SCIO-469 (descrito en Clin Pharmacol Ther 2004, 75(2): Abst 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 corticosteroides son besilato de nelpitantium, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, apreptant, ezlopitant, lactona C-1.7-O-3.1 de la N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alotreonil-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-dicloro fenil)-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 corticosteroides.

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, los corticosteroides 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 corticosteroide 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.

Dicha composición farmacéutica se puede preparar al mezclar y procesar un antagonista M3 de la invención, un corticosteroide 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 corticosteroide 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 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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).

5 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, 10 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 tipo blister proporcionan mejor protección contra la humedad del medicamento, que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo es obtenido mediante la 15 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 20 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 25 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 30 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 35 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,

~~166~~
165

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.

Las composiciones de rocío o aspersion 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 hidrógeno, o mezclas de los mismos,

~~167~~
166

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.

5 Las proporciones en las cuales (a) el corticosteroide 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
10 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 1:100 a 100:1, preferentemente de 1:50 a 50:1.

Las proporciones en peso especificadas en seguida están basadas en el
15 compuesto (b) expresado como bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y los corticosteroides budesonida y dipropionato de beclometasona, 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 de budesonida, por ejemplo, en una proporción en peso de (b):(a) en el
20 intervalo de 1:10 A 50:1, preferentemente de 1:5 a 10:1, preferentemente 1:4 a 5:1, más preferentemente de 1:2 a 2:1.

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 la
25 budesonida 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.

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 la budesonida es utilizado como (a), las
30 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 5 a 500 µg de la budesonida.

Por ejemplo, las combinaciones de sustancias activas de acuerdo a la invención pueden contener bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y (a) en el caso del dipropionato de beclometasona, en una proporción en peso (b):(a) en el intervalo de aproximadamente 1:100 a 50:1, preferentemente de 1:50 a 30:1, preferentemente de 1:10 a 20:1, más preferentemente 1:5 a 10:1.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención que 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 dipropionato de beclometasona están presentes conjuntamente en dosis de 5 a 5000 µg, preferentemente de 50 a 2000 µg, más preferentemente de 100 a 1000 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 el bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano es utilizado como (b) y el dipropionato de beclometasona es utilizado como (a), las composiciones de acuerdo a la invención puede contener por ejemplo de 20 a 1000 µg del bromuro de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y de 20 a 800 µg de dipropionato de beclometasona.

Los ejemplos anteriormente mencionados de las posibles dosis aplicables para las combinaciones de acuerdo a la invención, deben ser entendidos como referentes a dosis por aplicación simple. No obstante, estos ejemplos no deben ser entendidos como excluyentes de la posibilidad de administrar las combinaciones de acuerdo a la invención 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 (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 mencionados. La aplicación de las combinaciones 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, o incluso en una base "como sea necesario" (tres o más veces al día en días ocasionales).

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.

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 800 µg y preferentemente de 20 µg a 500 µg de un corticosteroide 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.

Los ingredientes activos pueden ser administrados de 1 a 6 veces al día,

170
169

suficientes para mostrar la actividad deseada. Preferentemente, los ingredientes activos son administrados una o dos veces al día.

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.

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.

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

Ejemplo 1 Polvo inhalable

Ingrediente	Cantidad en µg
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Budesonida	200
Lactosa	10.200

Ejemplo 2 Polvo inhalable

Ingrediente	Cantidad en µg
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Propionato de beclometasona	125
Lactosa	10.275

Ejemplo 3 Polvo inhalable

Ingrediente	Cantidad en µg
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Propionato de fluticasona	125
Lactosa	10.275

Ejemplo 4 Polvo inhalable

Ingrediente	Cantidad en µg
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Furoato de mometasona	250
Lactosa	10.150

171
170

Ejemplo 5 Polvo inhalable

Ingrediente	Cantidad en µg
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	100
Ciclesonida	250
Lactosa	10.150

Ejemplo 6 Aerosol

Ingrediente	% en peso
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	0.33
Budesonida	0.55
Lecitina	0.27
TG134a: TG227 2:3	Hasta 100

Ejemplo 7 Aerosol

Ingrediente	% en peso
bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano	0.25
Propionato de fluticasona	0.40
Miristato de isopropilo	0.10
TG 227	Hasta 100

Actividad farmacológica

Sorprendentemente, puede ser observado un efecto terapéutico inesperadamente benéfico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio si un antimuscarínico de la fórmula (I) es utilizado con uno o más corticosteroides. En vista de este efecto, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser utilizadas en dosis pequeñas que las que podrían ser el caso con los compuestos individuales utilizados en monoterapia de una manera usual. Esto reduce los efectos colaterales no deseados, tal como puede ocurrir cuando se administran los corticosteroides, por ejemplo.

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

En particular, la combinación de un antagonista M3 de la Fórmula I con un corticosteroide tal como budesonida o beclometasona, produce significativa y consistentemente más inhibición de la respuesta contráctil del anillo traqueal hacia los alérgenos, que una combinación terapéuticamente equivalente de bromuro de tiotropium con budesonida o beclometasona.

En consecuencia, las combinaciones de la invención poseen propiedades terapéuticamente ventajosas, las cuales las hacen particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias en todo tipo de pacientes.

A72
171

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un corticosteroide 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 una sal 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 cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el corticosteroide se selecciona del grupo que comprende dexametasona, budesonida, beclometasona, triamcinolona, dexametasona, mometasona, ciclesonida, fluticasona, flunisolida, fosfato sódico de dexametasona y ésteres de los mismos, así como el éster (S)-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -carbotioico.

4. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el corticosteroide se selecciona del grupo que comprende budesonida y dipropionato de beclometasona.

5. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el corticosteroide es budesonida.

6. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el corticosteroide es dipropionato de beclometasona.

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) agonistas β 2, (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) inhibidores de PDE IV y (b) agonistas β 2.

Experimental Report

Synergistic bronchoprotective effect of a combination of (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane with fluticasone propionate in the anaesthetised dog

1. Materials and methods

Male Beagle dogs (15 ± 5 kg) from a credited breeder were housed in standard conditions of temperature, humidity and light cycles. The animals were fed standard laboratory chow and water ad libitum.

The animals, fasted overnight with free access to water, were anaesthetised and the trachea was cannulated with a tube connected to a respiratory pump prepared for recording airways resistance (R_{aw}), expressed as cm H₂O/ml/sec.

Once the animals were stable, 10 μ g/kg of acetylcholine were injected into the left cephalic vein in order to elicit a quickly reversible bronchoconstrictive effect. The peak R_{aw} produced was taken as the reference (basal) response to acetylcholine.

The compounds tested were administered by inhalation by means of a jet-nebuliser at the following doses

- Vehicle (Tween 80 - 0.2 % in Phosphate Buffered Saline)
- Fluticasone propionate (100 μ g/kg)
- Compound 2, i.e. (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane (1 μ g/kg)
- Compound 2 plus fluticasone propionate (1 μ g/kg + 100 μ g/kg)

In order to induce a hyperreactive status, 0.5 ml of distilled water was then administered intratracheally, using a microsyringe aerosoliser, 25 minutes after the administration of the test compound.

Bronchoconstriction was then induced by i.v. acetylcholine injections, at 30 min and 60 min after the administration of distilled water.

2.- Results

The table below shows that fluticasone alone does not have a bronchoprotective effect, i.e. it does not prevent the increase in R_{aw} produced by i.v. acetylcholine. However, the inhalation of compound 2 alone clearly diminishes the bronchoconstrictive effect produced by acetylcholine injections, both at 30 min and at 60 min after inhalation. Thus, the increase in R_{aw} produced by acetylcholine is only 55 % and 62.3 %, respectively, of the basal bronchoconstriction.

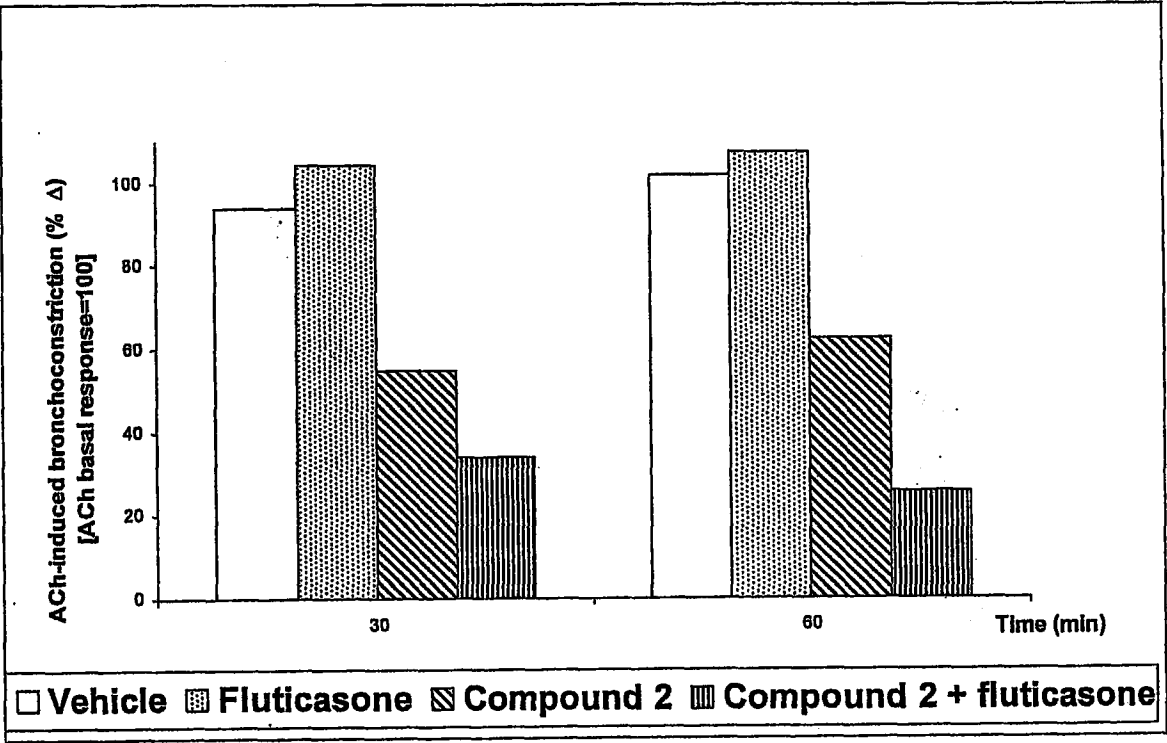
Surprisingly, when compound 2 and fluticasone are administered simultaneously, the effect of compound is synergistically potentiated. The bronchoconstriction, or increase in R_{aw} , produced by acetylcholine at 30 min is now 33.9 % of the basal bronchoconstrictive effect.

A74
173

This synergism is even more remarkable at 60 min, when the increase in Raw induced by acetylcholine is only 25.8 % of its basal effect.

Time (min)	Vehicle	Fluticasone	Compound 2	Compound 2 + fluticasone
30	93,9	104,5	55	33,9
60	102	107,5	62,3	25,8

These data are also represented in the Figure below, which confirms graphically that the combination of (3R)-1-phenethyl-3-(9H-xanthene-9-carboxyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane with a corticosteroid produces an unexpected synergistic bronchoprotective effect.



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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	06121218
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	100961
	Folios	006

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/005838
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: 51 a 99), modificaciones (Folios: 157 a 171).
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 17 (Folios: 100 a 103), modificadas 1 a 9 (Folio: 172).
- 1.3. Gráficas: Folios: 105, 174.
- 1.4. Rta del Solicitante: Folios: 152 a 155.
- 1.5. Prioridad: 31 de mayo de 2004, ES P200401312;
24 de febrero de 2005, EP2005/001969,
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 las prioridades.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Combinaciones que comprenden agentes antimuscarínicos y corticosteroides".

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

Reivindicaciones 1 a 6 (folio: 172): Una combinación, caracterizada porque comprende (a) un corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-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 una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Reivindicación 7 (folio: 172): 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: 172): 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) agonistas β_2 , (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.

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

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en una combinación que comprende (a) un corticosteroide 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.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 45/00; A61P 11/06.

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:

Fechas de presentación de las solicitudes prioritarias 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 corticosteroide y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-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 una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

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) agonistas β_2 , (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.

La anterioridad WO 01/04118 (folios: 129 a 134) menciona derivados de quinuclidina y composiciones que los contienen; estos compuestos son antagonistas de los receptores muscarínicos M3 y sirven para el tratamiento de enfermedades respiratorias como por ejemplo la enfermedad obstructiva pulmonar (EPOC o COPD). Entre los derivados que se mencionan en este documento se encuentra el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y sus sales como las de bromuro. Este compuesto se puede emplear en combinación con agonistas β_2 , esteroides, antialérgicos o inhibidores de fosfodiesterasa IV.

El documento WO 02/053564 (folios: 135 a 139) 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: 140 a 142) 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.

Estas anterioridades revelan la combinación de un antagonista M3 y corticosteroides, así como combinaciones con otro compuesto conocido y que puede pertenecer a una clase farmacológica como las siguientes: agonista β_2 , inhibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno. La combinación de la presente solicitud es una consideración comúnmente conocida para la persona medianamente versada en la materia, según los documentos adjuntos. De igual manera, no hay un efecto sorprendente debido al tercer componente conocido mencionado en las reivindicaciones 8 y 9, así que esta combinación también resulta obvia para una persona medianamente versada en la materia.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de combinaciones de antagonistas de receptores muscarínicos M3 y corticosteroides 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 corticosteroides 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 corticosteroides para el tratamiento de enfermedades respiratorias (folios: 129 a 142), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud combinación que comprende (a) un corticosteroide 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 puede carecer 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 nuevos capítulo descriptivo y reivindicatorio, en donde suprime las referencias al producto, kit, paquete, métodos de tratamiento y usos médicos (ver folio: 152).

En relación con el documento D1, el señor solicitante señala 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. Sin embargo, no existe una enseñanza clara en el documento D1 sobre una combinación específica de (a) el antagonista M3... y (b) un corticosteroide..." (Folios: 153 y 154).

Si bien 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 corticosteroides, de todos modos 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 corticosteroides.

Hay que tener en cuenta que las reivindicaciones de la presente solicitud no presenta una combinación específica, porque menciona que el segundo componente de la combinación pertenezca a un corticosteroide sin decir cuál específicamente. Así que la combinación reclamada es bastante general y está sugerida por los documentos citados en el examen de Fondo.

En cuanto 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 corticosteroides que se presentan en la solicitud de referencia..." (Folio: 154).

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 esteroides. 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, esta anterioridad sí afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

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 corticosteroide. 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 corticosteroide..." (Folios: 154 y 155).

El documento D3, WO 03/087094, en la página 1, líneas 14 a 16 y 27 a 31 (folio: 141) 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 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 corticosteroides conocidos que se relacionan en las reivindicaciones 3 a 6 (folio: 172). Por lo tanto, los documentos citados en el examen de Fondo sí afectan el Nivel Inventivo de la solicitud de patente estudiada.

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 12.11.2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 3791	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
---------------------------	---