



1/26
AC

TM TAMAYO
ROYALTIES · PATENTS · TRADEMARKS

Señor

**JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACION
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
E. S. D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-040980-00006-0000

Fecha: 2014-10-17 16:21:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

REF: EXPEDIENTE: 13-40980

**TITULO: "COMBINACIONES DE AGONISTAS DEL
RECEPTOR BETA-3-ADRENÉRGICO Y ..."**

ACTUACIÓN: RESPUESTA A EXAMEN DE PATENTABILIDAD

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ, con domicilio en esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17.117.818 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 17.402 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad ALTHERX, INC, según poder debidamente conferido y legalizado, adjunto a las diligencias administrativas de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No.7407 notificado por listado No. 25 fijado en Junio 24 presente año, del cual solicitamos **prórroga**, del Examen de Patentabilidad emanado de esa Oficina, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, damos respuesta en los siguientes términos.

4.- Excepciones de patentabilidad. (Art. 20 D486 Literal a) y d)

Para atender el requerimiento, según el Artículo 20 lit a) y d) de la Decisión 486, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones, en el que se han realizado enmiendas tendientes a corregir el alcance de la presente invención según lo indicado por el Sr. Examinador donde ha objetado las reivindicaciones 5 a 10, 14 a 19 y 21 a 24, porque se trata de reivindicaciones que no son patentables de acuerdo a la Ley de Patentes. En



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

respuesta a esta objeción se ha eliminado del actual pliego reivindicatorio toda referencia citadas, cumpliendo así con lo establecido en el Art. 20 de la Dcs 486

5. Reivindicaciones relativas a uso (Art. 14 D 486)

Para atender el requerimiento, según el Artículo 14 de la Decisión 486, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones, en el que se han realizado enmiendas tendientes a corregir el alcance de la presente invención según lo indicado por el Sr. Examinador donde ha objetado la reivindicación 20, porque se trata de reivindicaciones de uso, que no son patentables de acuerdo a la Ley de Patentes. En respuesta a esta objeción se ha eliminado dicha reivindicación, cumpliendo así con lo establecido en el Art. 14 de la Dcs 486.

6.- De la solicitud de patente

6.1. Título

Respecto del título de la solicitud, y luego de las modificaciones en reivindicaciones que se aportan con este escrito, y con el fin de eliminar lo relacionado con usos, presentamos como nuevo título:

“COMBINACIONES DE SOLABREGON Y OXIBUTINUNA U OTROS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO PARA EL TRATAMIENTO DE VEJIGA HIPERACTIVA”

El sustento para dicho título se puede encontrar en el párrafo que se encuentra entre la página 4, línea 22 y la página 6, línea 4 de la memoria descriptiva.

6.2. Claridad y Suficiencia de las Reivindicaciones – Artículo 30 Dec. 486 y Artículo 22 PCT.

El Sr. Examinador ha objetado las anteriores reivindicaciones 1, 11 a 13, por carecer de claridad en virtud del Artículo 30 de la Decisión 486, señalando que no está claro si la reivindicación 1 se trata de *“una composición cuyos principios activos van incorporados en un único sistema de entrega o se trata*



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

de dos composiciones que se van a administrar posteriormente a un paciente siguiendo un régimen de dosificación específico. Se requiere al solicitante definir la combinación en función de un producto comercial (kit o composición) y que a su vez se encuentre debidamente soportado en la descripción”.

En respuesta a esta objeción, se ha reformulado el pliego reivindicatorio, por lo que la nueva reivindicación 1 ha sido enmendada, de manera que ahora se reivindica la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de solabegron y una lista seleccionada de antagonistas del receptor muscarínico (tolterodina, oxibutinina, trospium, solifenacina, darifenacina, propiverina y fesoterodina). Ninguna de las referencias citadas menciona al solabegron en combinación con un antagonista del receptor muscarínico como en la reivindicación 1 modificada. Las otras enmiendas del pliego reivindicatorio son coherentes con la enmienda a la reivindicación 1.

Sustento técnico de las enmiendas:

La reivindicación 1 se ha modificado, incluyendo la limitación de agentes específicos. El sustento para esta enmienda puede encontrarse por ejemplo, en la página 4, líneas 9 a 14; el párrafo que se encuentra entre la página 4, línea 22 y la página 6, línea 4; página 11, líneas 7 a 11; página 11, líneas 15 a 20; página 16, líneas 7-8; página 19, líneas 1 a 5; y página 22, líneas 17 a 24 de la memoria descriptiva.

La reivindicación 3 se ha modificado de manera de incorporar las limitaciones de la anterior reivindicación 4 y encuentra sustento técnico, por ejemplo, en la página 4, líneas 9 a 14; el párrafo que se encuentra entre la página 4, línea 22 y la página 6, línea 4; página 11, líneas 7 a 11; y página 19, líneas 3 a 5.

La reivindicación 11 también ha sido enmendada. El sustento técnico para dichas enmiendas puede encontrarse, por ejemplo, en el párrafo que se encuentra entre la página 4, línea 22 y la página 6, línea 4. Véase también reivindicación original 11.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

6.3. Claridad de la Descripción – Artículo 28 Dec.486

El Sr. Examinador ha objetado la anterior cláusula principal por carecer de sustento técnico en la descripción, en virtud del Artículo 28 de la Decisión 486. El Sr. Examinador ha requerido que se especifiquen los componentes de la combinación en la reivindicación 1. La nueva reivindicación 1, tal como ha sido modificada, proporciona los agentes específicos para la combinación reivindicada.

El Examinador ha señalado también que la “combinación” no es clara, puesto que no se entiende de una composición cuyos principios activos van incorporados en un único sistema de entrega, o se trata de dos composiciones que van a administrarse en forma secuencial. El Solicitante señala que el término “combinación” como se usa en las reivindicaciones comprende tanto una forma de dosificación única, como composiciones separadas. El sustento técnico a esta interpretación se puede encontrar en la página 22, líneas 3-16:

"El agonista del receptor beta-3-adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico se pueden emplear en combinación por administración concomitante en (1) de una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos (forma de dosificación única) o (2) de composiciones farmacéuticas separadas, donde cada composición incluye uno de los compuestos. De modo alternativo, la combinación puede comprender la administración separada de los compuestos de una manera secuencial donde, por ejemplo, ya sea el agonista del receptor beta-3-adrenérgico o el antagonista del receptor muscarínico se administra primero y el otro compuesto se administra en segundo lugar. Esta administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo, es decir, con una demora en el tiempo."

Por otra parte, el Sr. Examinador ha señalado que la utilidad de la combinación de la reivindicación 1 no es una característica técnica esencial. En su versión modificada, la reivindicación 1 ya no cita la utilidad de la combinación.

El Sr. Examinador ha sugerido combinar las reivindicaciones anteriores 11 a 13. El Solicitante sostiene que la reivindicación anterior 12 (nueva cláusula 4)



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

y la reivindicación anterior 13 (nueva cláusula 5), que dependían de la anterior reivindicación 11 (nueva cláusula 3), incluyen limitaciones adicionales como se establece claramente en las reivindicaciones (es decir, "la sal de clorhidrato" en la nueva reivindicación 4, "uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables", en la nueva "reivindicación 5).

8.- Examen de Patentabilidad (Art. 14 D. 486)

8.1.- Novedad - Artículo 16 Dec.486

El Sr. Examinador considera que las anteriores reivindicaciones 1, 2, y 4 carecen de novedad frente a D1, D2 y D3 de acuerdo a lo dispuesto por el artículo 16 de la Decisión 486.

El Sr. Examinador ha requerido que se especifiquen los componentes.

La reivindicación 1 fue rechazada por falta de novedad en vista de las referencias citadas D1-D3. Sin consentir la objeción del Sr. Examinador, sino únicamente para facilitar el procesamiento de esta solicitud, se ha modificado la reivindicación 1 para de manera de reivindicar **una combinación que comprende:** (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un **agonista del receptor beta-3-adrenérgico** seleccionado del grupo formado por **solabegron** y sales farmacéuticamente aceptables de este; y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva, o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un **antagonista del receptor muscarínico**, **seleccionado del grupo formado por tolterodina, oxibutinina, trospio, solifenacina, darifenacina, propiverina, fesoterodina** y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Por lo tanto, ninguna de las referencias citadas es relevante frente a la reivindicación 1 en su versión modificada.

8.2. Actividad Inventiva - Artículo 18 Dec.486

El Sr. Examinador ha objetado las anteriores reivindicaciones 3, 11 a 13 por carecer de mérito inventivo frente a los documentos D4 y D5 en virtud del Artículo 18 de la Decisión 486., Por lo que el solicitante se permite aclarar:



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Las reivindicaciones 3 y 11 fueron rechazadas por falta de actividad inventiva frente a las referencias **D3-D5**. La reivindicación 3, tal como ha sido modificada, requiere la combinación de solabegron y un antagonista del receptor muscarínico seleccionado del grupo que consiste de tolterodina, oxibutinina, trospio, solifenacina, darifenacina, propiverina, fesoterodina.

El solicitante sostiene respetuosamente que ninguna de las referencias citadas por el Sr. Examinador enseña o sugiere la combinación de solabegron y un antagonista de los receptores muscarínicos y el efecto sinérgico correspondiente como en las actuales reivindicaciones 1, 2, y 3. Cualquier otra conclusión se basa en una retrospectiva inadmisibles.

En primer lugar, no existe nada en la técnica anterior que pudiera motivar a un experto en la técnica para combinar solabegron con ninguno de estos antagonistas específicos de los receptores muscarínicos. Si bien la referencia D3 describe una combinación de un agonista del receptor adrenérgico beta-3 con una lista de otros agentes, un experto ordinario en la materia no será capaz de saber qué agonista específico del receptor adrenérgico beta-3 debería seleccionar de las numerosas posibles combinaciones. Del mismo modo, D4 no resuelve esos defectos ya que no enseña nada sobre el solabegron. Además, en ninguna parte aparece alguna enseñanza disponible acerca de la combinación de Solabegron y un antagonista del receptor muscarínico en D5, el cual simplemente divulga las actividades del Solabegron evocando la relajación de la vejiga y el aumento de umbral del reflejo de micción en el perro. Agravando aún más la dificultad de seleccionar agentes adecuados para la combinación reivindicada, deben citarse los factores imprevisibles que incluyen interacciones farmacológicas potencialmente indeseables y diferentes propiedades farmacológicas de agentes con diversas estructuras químicas. Muchos agonistas de los receptores beta-3 adrenérgicos y antagonistas de los receptores muscarínicos tienen grupos funcionales que pueden interactuar entre sí y complicar potencialmente el resultado de la combinación farmacéutica. Es importante destacar que un experto ordinario en la materia no



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

será capaz de predecir la eficacia de la combinación en vista de los factores desconocidos señalados arriba.

En segundo lugar, el efecto sinérgico de la combinación reivindicada es inesperado y no puede ser previsto a partir de las referencias citadas, ya sea solas o en combinación. El Sr. Examinador no proporciona fundamentos suficientes para afirmar que se puede esperar el efecto sinérgico en base a las referencias D3 y D5, las que de hecho no proporcionan ningún dato relacionado con las actividades de la combinación reivindicada. Como se explicó anteriormente, nada en D5 divulga al Solabegron en combinación con un antagonista del receptor muscarínico, y mucho menos se habla sobre cualquier efecto sinérgico. El Sr. Examinador parece haber omitido la sección relevante de la presente solicitud sobre el efecto sinérgico, que se describe en la sección de Ejemplos (véase, por ejemplo, la Tabla 2 en la página 42).

Tabla 2. Datos de PVR

Ingredientes activos administrados	Aumento medio de la línea de base (mL)
solabegron	4,4
oxibutinina IR	45,7
oxibutinina XL	20,2
solabegron y oxibutinina IR	79,8
solabegron y oxibutinina XL	50,8

El resultado que se muestra en la Tabla 2 demuestra el sinergismo farmacológico de la combinación reivindicada, lo que conduce a una mayor eficacia en el tratamiento de uno o más de los síntomas de la vejiga hiperactiva porque retener más fluido en la prueba de vacío residual (PVR) indica que los músculos de la vejiga están más relajados, aumentando así la capacidad de la vejiga. En concreto, cuando se administró solabegron solo, se observaron cambios mínimos en los volúmenes de PVR y cuando se administró oxibutinina IR o XL sola se observó una ligera variación en el volumen de PVR, pero cuando se administró solabegron y, o bien oxibutinina IR o oxibutinina XL en combinación se observaron mayores incrementos en los volúmenes de PVR en cada caso, que es lo esperado de un efecto aditivo de los dos ingredientes



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

activos. Cuando la oxibutinina IR se utiliza como el antimuscarínico, el PVR del tratamiento de combinación es 79,8 ml frente a 50,1 ml de la suma de los PVR de los fármacos administrados individualmente. Del mismo modo, cuando se utiliza la oxibutinina XL como el antimuscarínico, el PVR del tratamiento de combinación es 50,8 ml frente a 24,6 ml de la suma de PVR de los fármacos administrados individualmente. La última comparación muestra un aumento de más del 100% para el tratamiento de combinación versus los tratamientos individuales.

Adjuntamos una declaración presentada por el Dr. Ohlstein, que ha estudiado la combinación de agonistas de los receptores beta-3 adrenérgicos y antagonistas de los receptores muscarínicos, que sustenta la eficacia inesperada de la combinación reivindicada. En concreto, los experimentos de la declaración muestran que las cantidades sub-terapéuticas de oxibutinina, tolterodina y solifenacina, en combinación con solabegron producen un efecto sinérgico de inhibición de las contracciones EFS basales tiras de vejiga aisladas de ratas. Por lo tanto, la combinación reivindicada de los Solicitantes, que consiste en un agonista del receptor beta-3 adrenérgico y un antagonista del receptor muscarínico se considera inesperada frente a las enseñanzas combinadas de la técnica anterior. Por lo tanto, el Solicitante sostiene que todas las reivindicaciones modificadas cumplen el requisito de actividad inventiva.

De este modo, el Solicitante entiende que todas las reivindicaciones modificadas satisfacen el requisito de actividad inventiva.

En virtud de lo anterior, las actuales reivindicaciones presentan mérito inventivo frente a la combinación de D5 y D5. Y de acuerdo con el nuevo pliego reivindicatorio anexo, la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Por lo antes expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones que a la letra dice: "(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces (...)" (Subrayado para destacar).

ANEXOS:

- 1.- Nuevo pliego reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones, todas enteramente sustentadas en la memoria descriptiva original, por lo que no excede el alcance de la invención
- 2.- Una declaración presentada por el Dr. Ohlstein, que ha estudiado la combinación de agonistas de los receptores beta-3 adrenérgicos y antagonistas de los receptores muscarínicos, que sustenta la eficacia inesperada de la combinación reivindicada, junto con su traducción al español.

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 230 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C.

Del señor Jefe,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ

No. 17.117.818 expedida en Bogotá,

T.P No. 17.402 del C.S.J.



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com

REIVINDICACIONES

1. Una combinación caracterizada porque comprende:

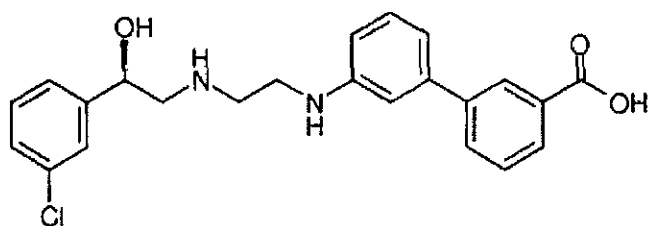
(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor beta-3-adrenérgico seleccionado del grupo formado por solabegron y sales farmacéuticamente aceptables de este; y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva, o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico, seleccionado del grupo formado por tolterodina, oxibutinina, trospio, solifenacina, darifenacina, propiverina, fesoterodina y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho antagonista del receptor muscarínico es seleccionado del grupo formado por tolterodina, oxibutinina, solifenacina y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

3. La combinación de la reivindicación 1 caracterizada porque comprende:

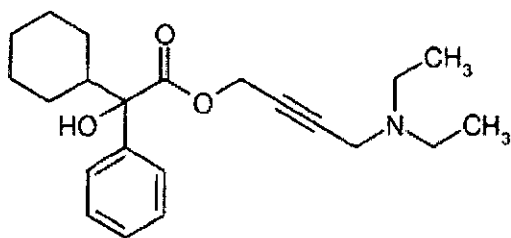
(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I),



fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de este; y

(ii) una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad subterapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II),



fórmula (II)

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

4. La combinación de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la sal del compuesto de la fórmula (I) comprende la sal de clorhidrato.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, que también comprende uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Docket No.: 084439.00003
(PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Stephen Caltabiano et al.

Application No.: 13/196,068

Confirmation No.: 3147

Filed: August 02, 2011

Art Unit: 1623

For: PHARMACEUTICAL COMBINATION

Examiner: Scarlett Y. Goon

DECLARATION OF ELIOT OHLSTEIN UNDER 37 C.F.R. § 1.132

I, Eliot Ohlstein, declare and state as follows:

1. I am a co-inventor of the subject matter described and claimed in the above-identified patent application.
2. I earned a Ph.D. in Pharmacology from Tulane University Medical School in 1982. Since then I have spent more than 30 years in the pharmaceutical industry developing novel drugs and overseeing their progression in both clinical and preclinical settings. I also serve on the Scientific Advisory Boards for several biotech companies, and I am an Adjunct Professor of Pharmacology at Drexel University Medical School. My CV is enclosed with this declaration to attest to my status as an expert in the field of pharmacology.
3. The claimed invention is directed to a combination to treat one or more symptoms associated with overactive bladder (OAB) in a synergistic manner. In particular, the claimed combination has (i) a therapeutically effective amount of a beta-3 adrenoceptor agonist, i.e., mirabegron or solabegron, and (ii) a therapeutically or a sub-therapeutically effective amount of specific muscarinic receptor antagonists (antimuscarinic).
4. The efficacy of solabegron in combination with the muscarinic receptor antagonist oxybutynin was evaluated for three chemically diverse and different beta-3 adrenergic receptor agonists solabegron, mirabegron and CL-316,243 in combination with the muscarinic receptor antagonists oxybutynin, tolterodine, and solifenacin for neurogenic contractions of rat isolated bladder strips.

ACTIVE 21158128v2
ACTIVE 22114219v1

Initially, the neurogenic contractions of rat isolated bladder strips were tested with oxybutynin, tolterodine, and solifenacin to establish a baseline. As demonstrated in Figure 1, three anti-muscarinics inhibited EFS-induced contractions of rat isolated bladder strips in a concentration-dependent manner. The concentration of the antimuscarinics used for the subsequent combination experiments was set to a low dose of 10 nM (10^{-8} M in the figure). This concentration was sub-therapeutic and did not produce a significant response by itself.

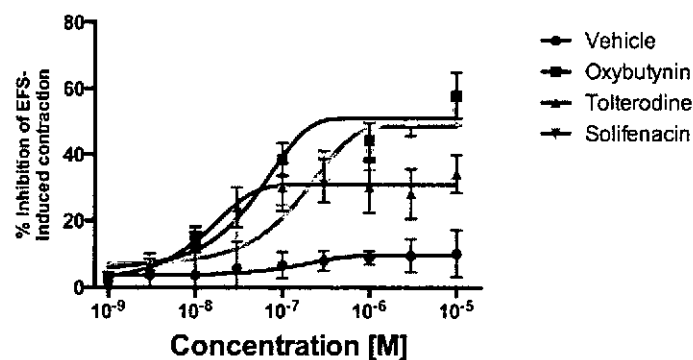


Figure 1: Concentration-response curves to oxybutynin, tolterodine, solifenacin or vehicle on EFS-induced contractions of rat isolated urinary bladder strips. Responses are expressed as % inhibition of basal EFS contractions. Data are means $\pm$ SEM of n = 2-5 bladder strips.

5. The results of the combination experiments showed that in the presence of either 10 nM oxybutynin or 10 nM tolterodine, the efficacy of CL-316,243 was significantly increased compared to the vehicle group (see Figure 2).

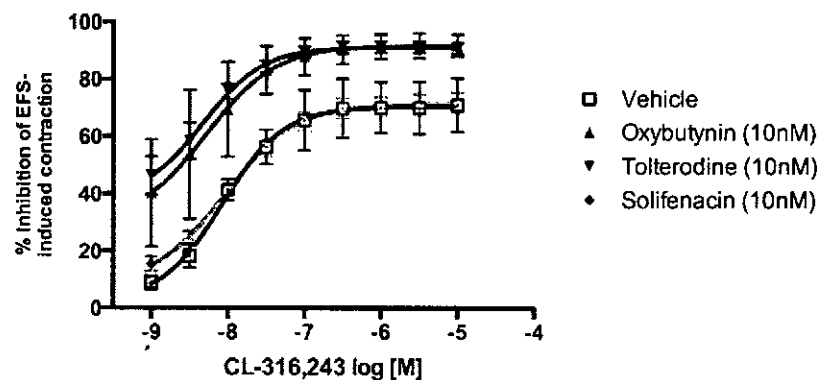


Figure 2: Effect of CL-316,243 on EFS-induced contractions of rat isolated urinary bladder strips in the presence of low dose (10 nM) oxybutynin, tolterodine solifenacin or vehicle. Responses are expressed as % inhibition of basal EFS contractions. Data are means $\pm$ SEM of n = 2-5 bladder strips.

6. In the presence of oxybutynin, tolterodine or solifenacin (all 10 nM), the efficacy of solabegron was significantly increased compared to the vehicle group (see Figure 3). Oxybutynin and tolterodine were also found to significantly increase the potency of solabegron vs. vehicle.

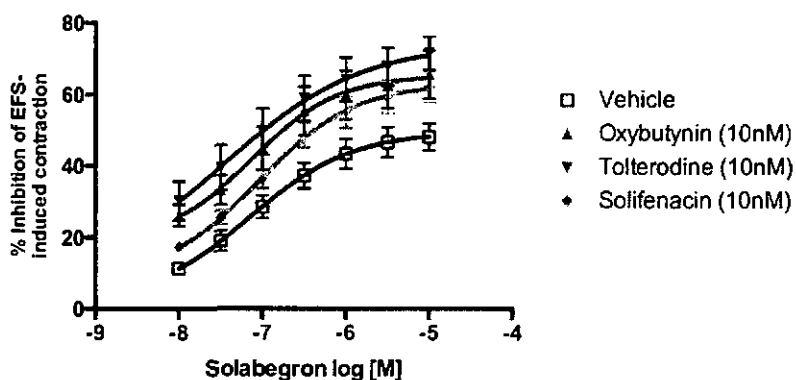


Figure 3: Effect of solabegron on EFS-induced contractions of rat isolated urinary bladder strips in the presence of low dose (10 nM) oxybutynin, tolterodine solifenacin or vehicle. Responses are expressed as % inhibition of basal EFS contractions. Data are means $\pm$ SEM of $n = 2-5$ bladder strips.

7. In the presence of oxybutynin, tolterodine or solifenacin (all 10 nM), the potency of mirabegron was significantly increased vs. vehicle (see Figure 4).

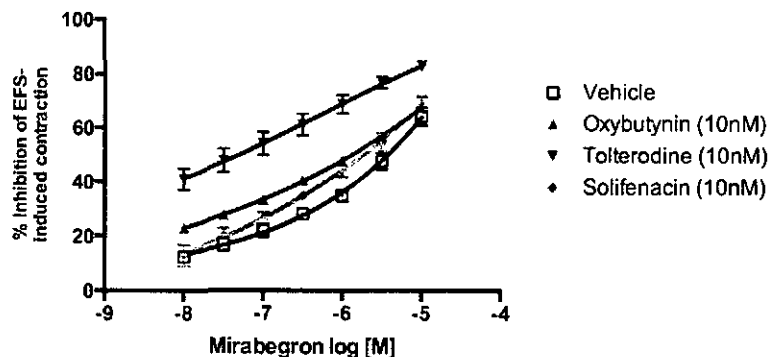


Figure 4: Effect of mirabegron on EFS-induced contractions of rat isolated urinary bladder strips in the presence of low dose (10 nM) oxybutynin, tolterodine solifenacin or vehicle. Responses are expressed as % inhibition of basal EFS contractions. Data are means $\pm$ SEM of $n = 2-5$ bladder strips.

8. The above studies demonstrated surprising, unexpected and synergistic effects on the efficacy and potency involving the administration of beta-3 adrenoceptor agonists and the anti-muscarinics in combination to treat urinary bladder dysfunction.

9. The claimed invention is directed to a combination to treat one or more symptoms associated with overactive bladder (OAB) in a synergistic manner having mirabegron or solabegron with a therapeutically or a sub-therapeutically effective amount of a muscarinic receptor antagonist. Although, my co-inventors and I have tested three antimuscarinics, *i.e.*, oxybutynin, tolterodine, solifenacin, our observations discussed in sections 4-10 can be readily and successfully extrapolated to other muscarinic receptor antagonists.

10. Muscarinic receptors responding to the natural ligand acetylcholine (ACh) have a widespread tissue distribution and are involved in the control of numerous central and peripheral physiological responses, as well as being a major drug target in human disease. This family of G-protein coupled receptors consists of five members designated M1, M2, M3, M4 and M5. The gene family as a whole shows 26.3% overall amino acid identity, with the variation between the receptor subtypes being seen largely within the intracellular loops. These receptors are subdivided into two broad groups based on their primary coupling efficiency to G-proteins. Hence, M2 and M4-muscarinic receptors are able to couple to the pertussis-toxin sensitive $G_{i/o}$ -proteins, and M1, M3 and M5-muscarinic receptors couple to $G_{q/11}$ -proteins. It is, however, readily apparent that the muscarinic receptor family can couple to a wide range of diverse signaling pathways, some of which are mediated by G-proteins and others that are G-protein-independent.

11. The role of muscarinic receptors in the direct contraction of smooth muscle, particularly of bladder, ileum, iris and airways, are considered a classical muscarinic response mediated principally by M3-muscarinic receptors expressed on the smooth muscle cells. Co-expressed with the M3-muscarinic receptors in smooth muscle is an often-larger population of M2-muscarinic receptors that appear to play a much lesser role in the smooth muscle contractile response. Exocrine secretion, particularly of saliva, is primarily mediated by M3-muscarinic receptors with a lesser role played by M1-receptors particularly in salivation.

12. The orthosteric binding pocket of the muscarinic receptor family is highly conserved. (Leach, K., et al., *Handb Exp Pharmacol.* 208:29-48, 2012). Currently, oxybutynin, tolterodine, solifenacin are the leading antimuscarinic drugs that are employed for the treatment of overactive bladder. Tolterodine essentially does not discriminate between the five subtypes. Oxybutynin

and solifenacin do possess very marginal selectivity (~ 10-fold) for M₃ over the M₂/M₅ subtypes, but do not distinguish between M₃ and M₁/M₄ subtypes.

13. Based on the highly conserved nature of the antimuscarinics action, albeit with very marginal selectivity variation, it is expected that the results observed for oxybutynin, tolterodine, solifenacin can be readily extrapolated to other antimuscarinics and a similar synergy would be observed in combination with mirabegron, solabegron or other beta-3 adrenoceptor agonists.

14. I declare further that that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued therefrom.

Respectfully Submitted

Date: _____

Eliot Ohlstein, Ph.D.

Archivo N°: 084439.00003

(PATENTE)

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Con referencia a la Solicitud de patente de:

Stephen Caltabiano et al

Solicitud de Patente N°: 13/196.068

Presentada el: 2 de agosto de 2011

Para: COMBINACIÓN FARMACÉUTICA

Confirmación N° 3147

Unidad del Arte: 1623

Examinador: Scarlet Y. Goon

DECLARACIÓN JURADA DE ELIOT OHLSTEIN CONFORME AL TÍTULO 37,

ARTÍCULO 1.132 DEL CÓDIGO DE NORMAS DE PROCEDIMIENTOS

FEDERALES

Yo, Eliot Ohlstein, declaro digo lo siguiente:

1. Soy el inventor conjunto del objeto descrito y reivindicado en la solicitud de patente identificada anteriormente.

2. Obtuve el Doctorado en Filosofía en Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tulane en 1982. Dado que he pasado más de 30 años en la industria farmacéutica desarrollando fármacos novedosos e inspeccionando su progreso en escenarios clínicos así como preclínicos. También me desempeño en las Juntas Asesoras Científicas de varias compañías biotecnológicas y soy Profesor Adjunto de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Drexel. Adjunto mi CV a la presente declaración jurada para certificar mi carácter de perito en el campo de farmacología.

3. La invención reivindicada se refiere a una combinación para tratar uno o más síntomas asociados a la vejiga hiperactiva (OAB) en una forma sinérgica. Específicamente, la combinación reivindicada tiene (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de receptor adrenérgico beta 3, es decir, mirabegron o solabegron y (ii) una cantidad terapéutica o subterapéuticamente efectiva de los antagonistas de receptores muscarínicos específicos (antimuscarínicos).

4. La eficacia de solabegron en combinación con el antagonista de receptor muscarínico oxibutinina se evaluó para tres agonistas de receptores adrenérgicos beta tres químicamente diversos y diferentes solabegron, mirabegron y

CL-316.243 en combinación con los antagonistas de receptores muscarínicos oxibutinina, tolterodina y solifenacina para contracciones neurogénicas de tiras de vejiga aisladas de rata.

Inicialmente, las contracciones neurogénicas de las tiras de vejiga aisladas de rata se ensayaron con oxibutinina, tolterodina y solifenacina para establecer una línea base. Como se demuestra en la Figura 1, existen tres contracciones inducidas por EFS inhibidas por antimuscarínicos de las tiras de vejiga aisladas de rata en una forma dependiente de la concentración. La concentración de los antimuscarínicos usada para los experimentos de combinación posteriores se fijó a una dosis baja de 10 nM (10^{-8} M en la figura). Esta concentración fue subterapéutica y no produjo una respuesta importante por sí misma.

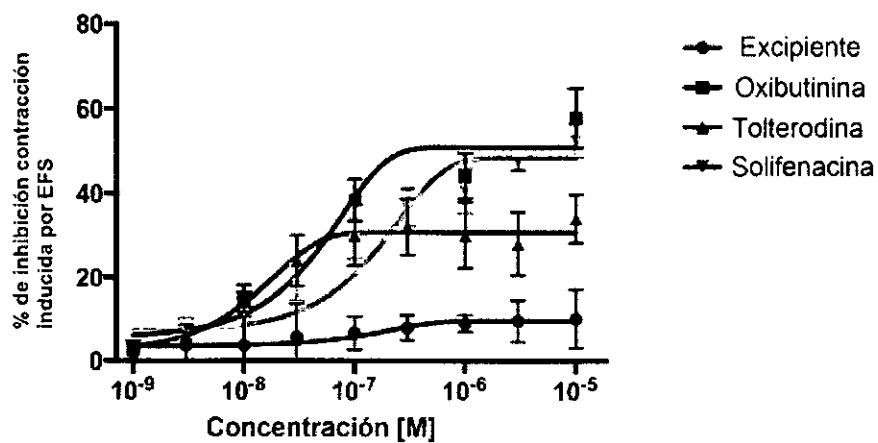


Figura 1: Curvas de respuesta a la concentración a oxibutinina, tolterodina, solifenacina o excipiente sobre las contracciones inducidas por EFS de tiras de vejiga urinaria aisladas de rata. Las respuestas se expresan como % de inhibición de las contracciones de EFS basales. Los datos son el promedio $\pm$ SEM de $n = 2-5$ tiras de vejiga.

5. Los resultados de los experimentos de combinación mostraron que en la presencia de 10 nM de oxibutinina o de 10 nM de tolterodina, la eficacia de CL-316.243 se incrementó en gran medida comparado con el grupo con excipiente (véase la Figura 2).

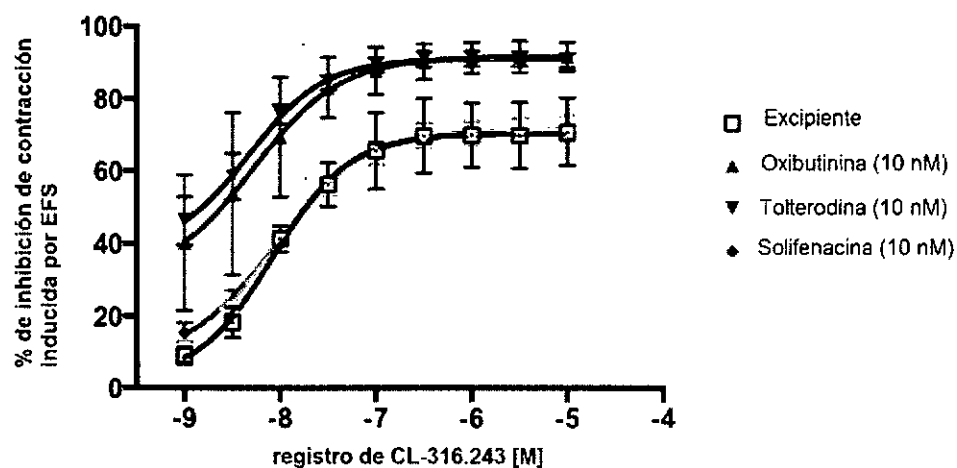


Figura 2: Efecto de CL-316.243 sobre las contracciones inducidas por EFS de tiras de vejiga urinaria aisladas de rata en la presencia de una dosis baja (10 nM) de oxibutinina, tolterodina, solifenacina o excipiente. Las respuestas se

expresan como el porcentaje de inhibición de las contracciones de EFS basales. Los datos son el promedio $\pm$ SEM de $n = 2-5$ tiras de vejiga.

6. En la presencia de oxibutinina, tolterodina o solifenacina (todas 10 nM), la eficacia de solabegron se incrementó en gran medida comparada con el grupo con excipiente (véase la Figura 3). También se halló que oxibutinina y tolterodina también aumentaron en gran medida la potencia de solabegron contra excipiente.

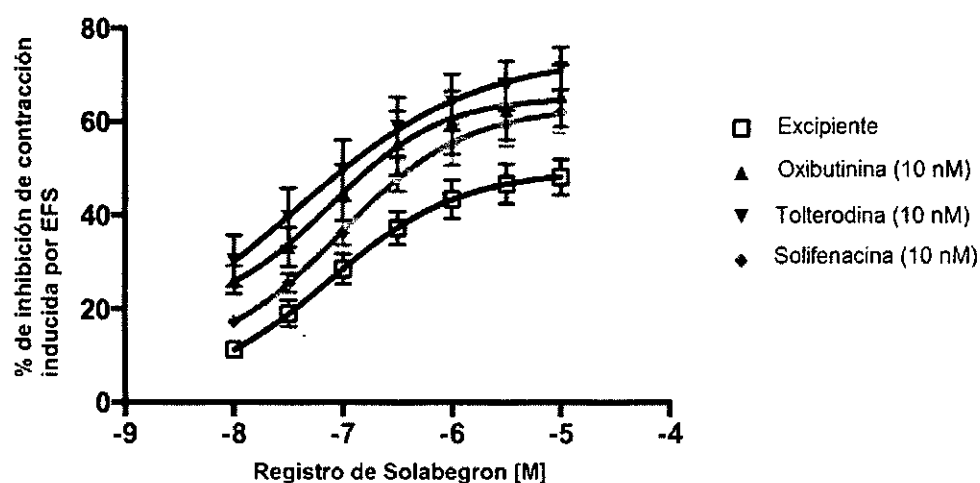


Figura 3: Efecto de solabegron sobre las contracciones inducida por EFS de tiras de vejiga urinaria aislada de rata en la presencia de una baja dosis (10 nM) de oxibutinina, tolterodina, solifenacina o excipiente. Las respuestas se expresan como el porcentaje de inhibición de contracciones de

EFS basales. Los datos son el promedio $\pm$ SEM de $n = 2-5$ tiras de vejiga.

7. En la presencia de oxibutinina, tolterodina o solifenacina (todas a 10 nM), la potencia de mirabegron se incrementó mucho contra el excipiente (véase la Figura 4).

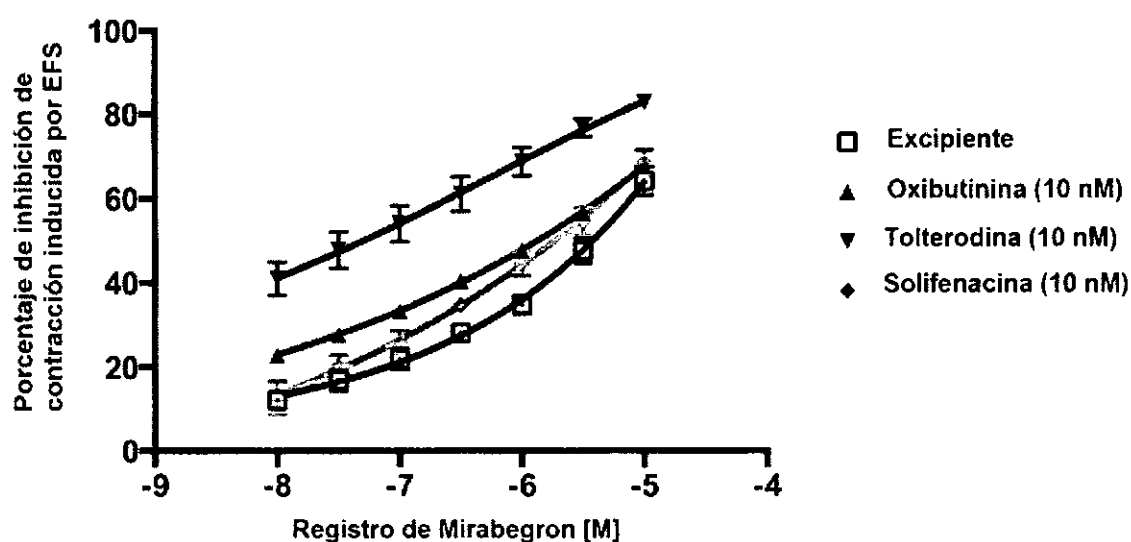


Figura 4: Efecto de mirabegron sobre las contracciones inducidas por EFS de tiras de vejiga urinaria aisladas de rata en la presencia de una baja dosis (10 nM) de oxibutinina, tolterodina, solifenacina o excipiente. Las respuestas se expresan como el porcentaje de inhibición de las contracciones de EFS basales. Los datos son el promedio $\pm$ SEM de $n = 2-5$ tiras de vejiga.

8. Los estudios precedentes demostraron efectos sorprendidos, inesperados y sinérgicos sobre la eficacia y la potencia que involucra a la administración de los agonistas de receptor adrenérgico beta 3 y los antimuscarínicos en combinación para tratar la disfunción de la vejiga urinaria.

9. La invención reivindicada se refiere a una combinación para tratar uno o más síntomas asociados a la vejiga hiperactiva (OAB) en una forma sinérgica que tiene mirabegron o solabegron con una cantidad terapéutica o subterapéuticamente efectiva de un antagonista de receptor muscarínico. Si bien los inventores conjuntos y yo hemos ensayado tres antimuscarínicos, es decir, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, nuestras observaciones discutidas en las secciones 4-10 se pueden extrapolar fácil y exitosamente a otros antagonistas de receptores muscarínicos.

10. Los receptores muscarínicos que responden a la acetilcolina de ligando natural (ACh) tienen una distribución en el tejido ampliamente difundida y participan en el control de numerosas respuestas fisiológicas centrales y periféricas, así como que son un blanco principal para el fármaco en la enfermedad humana. La familia de los receptores acoplados a la proteína G consiste en cinco miembros designados M1, M2, M3, M4 y M5. La familia de genes en su totalidad muestra un 26,3%

de la identidad de aminoácidos general, con la variación entre los subtipos de receptores que se observan principalmente dentro de los bucles intracelulares. Estos receptores se subdividen en dos grupos amplios basados en su eficiencia de acoplamiento principal a las proteínas G. Por lo tanto, los receptores muscarínicos de M2 y M4 se pueden acoplar a las proteínas $G_{i/o}$ y los receptores muscarínicos de M1, M3 y M5 se acoplan a las proteínas $G_{q/11}$. Sin embargo, es realmente evidente que la familia de los receptores muscarínicos se puede acoplar a una amplia gama de diversas vías de señalización, algunas de las cuales están mediadas por las proteínas G y otras que son independientes de la proteína G.

11. El papel de los receptores muscarínicos en la contracción directa del músculo liso, particularmente de la vejiga, del íleo, del iris y de las vías respiratorias, se considera una respuesta muscarínica clásica mediada principalmente por los receptores muscarínicos de M3 expresados sobre las células del músculo liso. Con los receptores muscarínicos de M3 en el músculo liso se coexpresa una población frecuentemente mayor de los receptores muscarínicos de M2 que parecen cumplir una función mucho menor en la respuesta contráctil del músculo liso. La secreción exócrina, particularmente de la saliva, está mediada principalmente por los receptores muscarínicos de

M3 donde los receptores de M1 cumplen una función menor en la salvación.

12. El receptáculo de unión ortostérico de la familia de los receptores muscarínicos se conserva altamente (Leach, K., et al., *Handb Exp Pharmacol.* 208:29-48, 2012). Actualmente, oxibutinina, tolterodina, solifenacina son los fármacos antimuscarínicos principales que se emplean para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. La tolterodina esencialmente no discrimina entre los cinco subtipos. La oxibutinina y la solifenacina sí poseen una selectividad muy marginal (10 veces) para M_3 sobre los subtipos de M_2/M_5 , pero no distinguen entre los subtipos de M_3 y de M_1/M_4 .

13. Basado en el carácter altamente conservado de la acción de los antimuscarínicos, aunque con una variación de la selectividad muy marginal, se espera que los resultados observados para oxibutinina, tolterodina, solifenacina se puedan extrapolar fácilmente a otros antimuscarínicos y se observaría una sinergia similar en combinación con mirabegron, solabegron u otros agonistas de receptores adrenérgicos beta 3.

14. Declaro asimismo que todos los testimonios prestados basados en información son a mi leal saber y entender la

verdad y asimismo que estas declaraciones se prestaron a sabiendas de que el falso testimonio doloso y similares prestados de ese modo se pueden sancionar con penas de multa o prisión o ambas conforme al Artículo 1001 del Título 18 del Código de Estados Unidos y que tal falso testimonio puede poner en riesgo la validez de la solicitud de patente o cualquier patente que se conceda sobre ella.

Presentada respetuosamente

Fecha: _____

Eliot Ohlstein, Doctor en Filosofía