



No. 13-287946- -00000-0000

Fecha: 2013-12-09 16:06:04

Dep. 2020 DIR NUEVASCREAC

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“COMBINACIÓN QUE COMPRENDE**
UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/138**

71. SOLICITANTE **GLAXO GROUP LIMITED.**

DOMICILIO **MIDDLESEX, REINO UNIDO.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

09 DIC 2013

22. BOGOTÁ, D.C. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-287946- -00000-0000 Fecha: 2013-12-09 16:06:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 4	o de radicación
---	---	-----------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL-PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/060444	Fecha 01/06/12
Publicación Internacional No.		WO2012/168161 A1	Fecha 13/12/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 31/138			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
GLAXO GROUP LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.		No. TELÉFONO 3264270	
CIUDAD Middlesex		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA Reino Unido		Inglaterra y Gales.	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CRATER		Glenn	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Canadá		Ontario	GlaxoSmithKline 7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4, Canadá.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO 3264270	
CIUDAD Bogotá		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
PAÍS Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/494,600	11/06/08
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas		Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-123891	Fecha 02-12-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 23		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 60		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional de		

•

VER ANEXO CD

•

Dependencia:

2020

Fecha: 13 / 12 / 09 /
AAAA MM DD

Recorrido:

3

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-287946	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CD Anexo contiene un total de 10 Archivos
10 en formato pdf, las cuales fueron procesados

gr. Selo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123891

Bogotá D.C., Diciembre 02 de 2013 - 16:53:14

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590198700	02/12/2013	50.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-287946- -00000-0000

Fecha: 2013-12-09 16:06:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 2 de 2013 - 16:53:32



No. 13-287946- -00000-0000

Fecha: 2013-12-09 16:06:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser éstos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

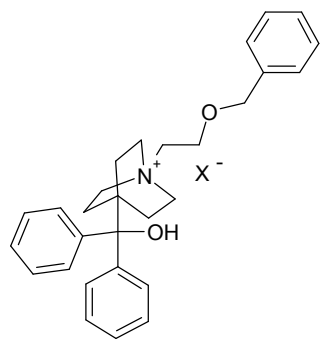
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

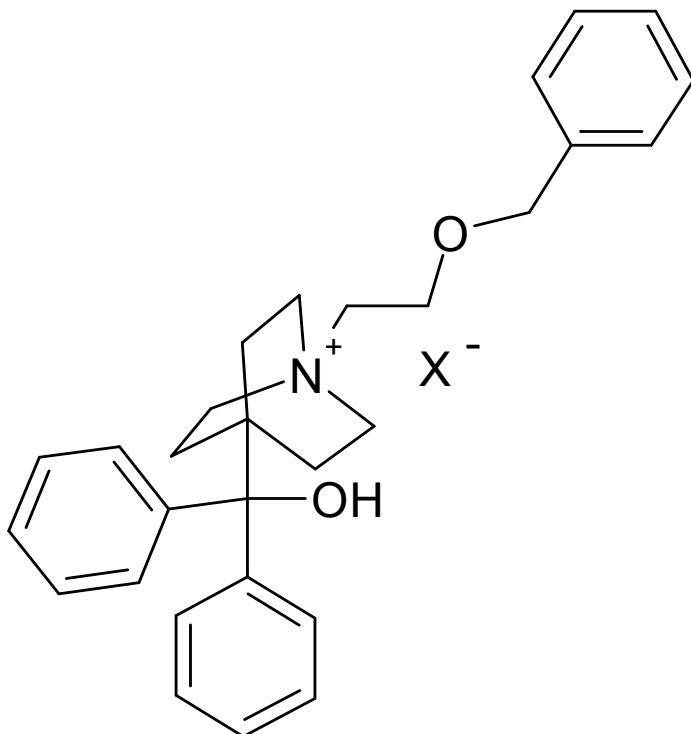
☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

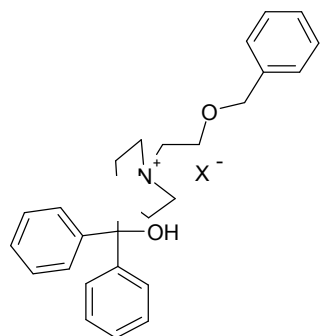
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



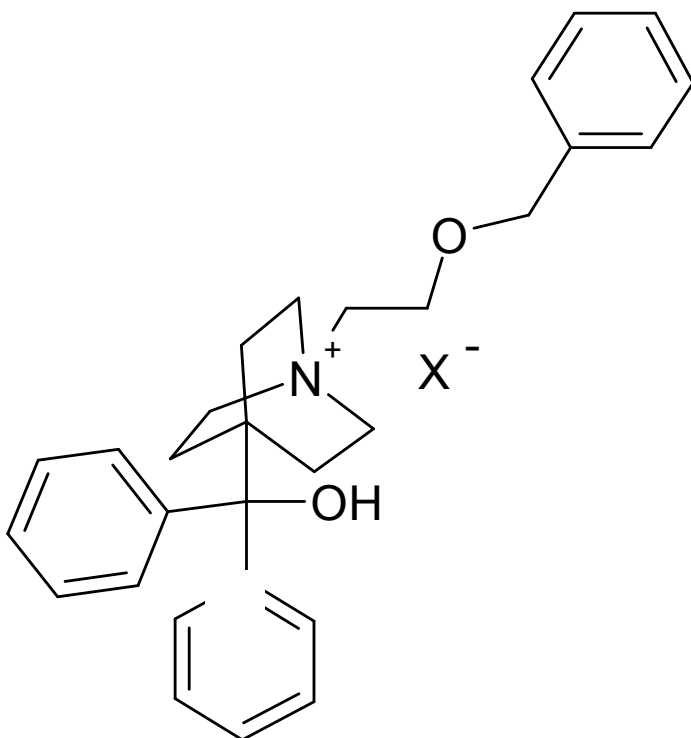
(I)



(I)



(I)



(I)

COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención está dirigida a la combinación de un antagonista del receptor muscarínico y un corticosteroide, y al uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, tales como el asma.

10

SECTOR: Farmacéutico. Combinaciones de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, tales como el asma.

15

COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a combinaciones de agentes terapéuticos para usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o del aparato respiratorio, tal como el asma.

10

Más particularmente, esta invención se refiere a la combinación de un antagonista del receptor muscarínico y un corticosteroide, y al uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide.

15

Más particularmente, esta invención se refiere a productos farmacéuticos combinados novedosos que comprenden bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]-octano (bromuro de umeclidinio) y éster de S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona), y al uso de dichos productos de combinación en medicina, particularmente en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o del aparato respiratorio, tal como asma.

20

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo. El trastorno se caracteriza por una obstrucción extendida, variable y reversible del flujo de aire, y los pacientes asmáticos típicamente experimentan episodios de dificultad respiratoria, opresión en el pecho, respiración sibilante y accesos de

tos.

Las Guías Británicas para el Manejo del Asma (British Thoracic Society) indican que el manejo farmacológico del asma cuando se requiere terapia preventiva regular puede implicar el uso de glucocorticosteroides, agonistas del beta-adrenorreceptor, cromonas, antagonistas del receptor de leucotrieno y teofilinas. La prescripción de un corticosteroide es la terapia de primera elección actual. Para los pacientes asmáticos que no se controlan adecuadamente con una dosis baja de corticosteroide se puede introducir una terapia adicional. La terapia añadida de primera elección para un corticosteroide es un agonista del beta-adrenorreceptor de acción prolongada (LABA) inhalado. Si el control de los síntomas todavía es inadecuado después de la adición de un LABA al plan de tratamiento de un paciente, la dosis de corticosteroide se puede aumentar. Además, si la adición de un LABA no resulta de beneficio, esta se puede detener y el paciente continúa únicamente con la dosis más alta de corticosteroide. Si la enfermedad sigue siendo controlada deficientemente después de la adición de una terapia de LABA, se recomienda considerar un antagonista del receptor de leucotrieno, una teofilina o tabletas de b-agonista de liberación lenta.

Las guías indican que para una terapia preventiva regular, el uso de un anticolinérgico de acción corta generalmente no tiene utilidad. Además, los planes de tratamiento no mencionan el uso de agentes anticolinérgicos de acción prolongada, tales como agentes antimuscarínicos, y no se han aprobado agentes antimuscarínicos de acción prolongada para el tratamiento del asma.

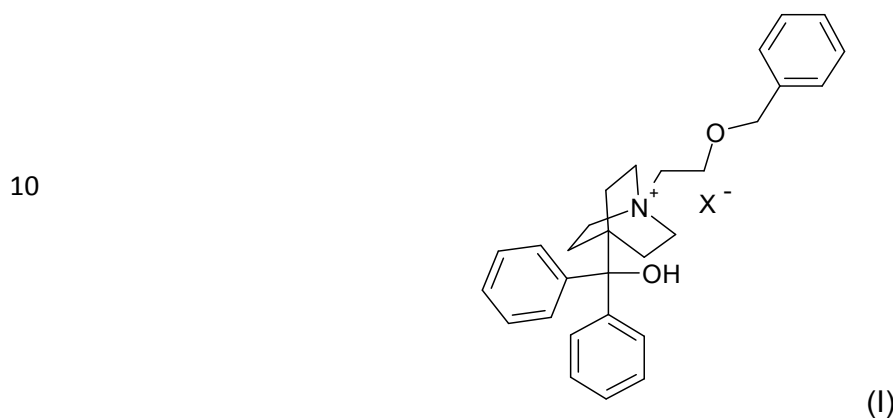
La monoterapia corticosteroide y la terapia de combinación con LABA se han convertido en los métodos establecidos para la terapia de mantenimiento del asma. Sin embargo, existe la necesidad de terapias alternas para el manejo farmacológico eficiente del asma, por ejemplo, para los pacientes que actualmente están controlados deficientemente con algún plan de tratamiento aprobado o recomendado.

Además, existe la necesidad de terapias alternas que sean capaces de mejorar el cumplimiento del paciente y aumentar la eficacia sobre las opciones de tratamiento actuales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención provee un producto farmacéutico de combinación
5 novedoso que comprende:

a) el compuesto de fórmula (I):



15 en donde X^- es un anión farmacéuticamente aceptable;

y

b) un corticosteroide.

En una modalidad, el producto farmacéutico de combinación no comprende ningún agente terapéuticamente activo adicional.

20 En una modalidad adicional, el compuesto de fórmula (I) es bromuro de umeclidinio.

En una modalidad adicional, el corticosteroide es furoato de fluticasona.

En una modalidad adicional, el producto farmacéutico de combinación comprende bromuro de umeclidinio y furoato de fluticasona.

25 En una modalidad adicional, la presente invención provee un producto farmacéutico de combinación como el que se describe en la presente para usarse en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del aparato respiratorio, tales como asma.

30 En una modalidad adicional, la presente invención provee un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o respiratoria, tal como asma, que comprende administrarle a un paciente en necesidad del mismo un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un

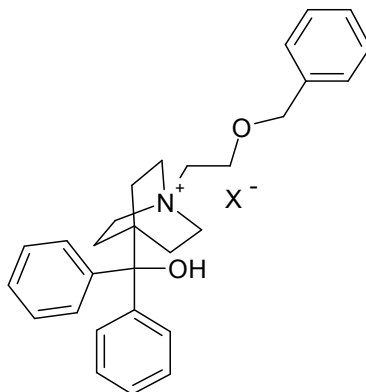
corticosteroide.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La presente invención provee un producto farmacéutico de combinación que comprende:

a) el compuesto de fórmula (I):

10



15

(I)

en donde X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;

y

b) un corticosteroide.

En una modalidad, el producto farmacéutico de combinación no
20 comprende agentesterapéuticamente activos adicionales.

Como se usa aquí, el término “agente terapéuticamente activo” significa cualquier compuesto que se usa para tratar o prevenir cualquier enfermedad o afección indeseable que padece un sujeto, o una manifestación de la mismas.

El anión farmacéuticamente aceptable representado por X⁻ se puede
25 seleccionar de cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. En una modalidad el anión X⁻ farmacéuticamente aceptable es bromuro.

La fórmula estructural de la porción cuaternaria (catión libre) del
30 compuesto de fórmula (I) también es referida como 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]-octano.

En una modalidad adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I)

es bromuro de umeclidinio.

El corticosteroide presente en el producto farmacéutico de combinación puede estar en forma de ácido o base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una modalidad, el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida y furoato de fluticasona.

En una modalidad, el corticosteroide es furoato de fluticasona.

En una modalidad, el corticosteroide es propionato de fluticasona.

- 10 En una modalidad, el producto farmacéutico de combinación de la invención comprende bromuro de umeclidinio y furoato de fluticasona.

El bromuro de umeclidinio ha sido sujeto de estudios en modelos de animal y en humanos, y se ha encontrado que es un antagonista pan-activo del receptor muscarínico, de alta afinidad y acción prolongada, que tiene potencial para su administración una vez al día para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

El furoato de fluticasona es un corticosteroide inhalado que es activo todavía 24 horas después de su administración. En estudios clínicos se ha mostrado que es bien tolerado y tiene el potencial para su administración una vez al día para el tratamiento de mantenimiento del asma.

En una modalidad adicional, el producto farmacéutico de combinación de la invención comprende bromuro de umeclidinio y propionato de fluticasona.

Un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide puede ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o del aparato respiratorio, tales como el asma.

El asma es una afección crónica caracterizada por una obstrucción extendida, variable y reversible del flujo de aire. Los síntomas incluyen accesos de tos, respiración sibilante, dificultad respiratoria y/o una sensación de opresión en el pecho. Generalmente los ataques de asma son causados por exposición a un disparador, tal como polen, polvo u otros alérgenos, que causan constricción de las vías aéreas (broncoconstricción). Se apreciará que un sujeto que padece una afección como el asma, variablemente, de vez en

cuando, puede no presentar síntomas manifiestos de la afección, o puede padecer ataques periódicos durante los cuales se presentan los síntomas, o puede experimentar exacerbaciones o empeoramiento de la afección. En este contexto, el término “tratamiento” abarca la prevención de estos ataques o exacerbaciones periódicas de la afección existente. Este tratamiento puede ser referido como “tratamiento de mantenimiento” o “terapia de mantenimiento”.

Desde luego, las cantidades del compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide seleccionado, y en una modalidad de la invención bromuro de umeclidinio y furoato de fluticasona, requeridas para obtener un efecto terapéutico, variarán con la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento, el trastorno o enfermedad particular tratada y la severidad de la enfermedad. En una modalidad, la vía de administración es por inhalación a través de la boca o nariz. En una modalidad adicional, la vía de administración es por inhalación a través de la boca.

En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), y específicamente bromuro de umeclidinio, se pueden administrar por inhalación para suministrar una dosis de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (el catión libre) de aproximadamente 1mcg a aproximadamente 1000mcg/día, por ejemplo, 100, 250 o 500mcg por día. En una modalidad adicional, el compuesto de fórmula (I), y específicamente el bromuro de umeclidinio, se puede administrar por inhalación para suministrar una dosis del catión libre de 15.625mcg, 31.25mcg, 62.5mcg o 125mcg, una vez o dos veces al día. En general, el compuesto de fórmula (I) se administrará una vez al día.

En una modalidad adicional, el compuesto de fórmula (I), y específicamente el bromuro de umeclidinio, se puede administrar por inhalación una vez al día, para suministrar una dosis del catión libre de 15.625mcg por día.

En una modalidad adicional, el compuesto de fórmula (I), y específicamente el bromuro de umeclidinio, se puede administrar por inhalación una vez al día, para suministrar una dosis del catión libre de 31.25mcg por día.

En una modalidad adicional, el compuesto de fórmula (I), y específicamente el bromuro de umeclidinio, se puede administrar por inhalación

una vez al día, para suministrar una dosis del catión libre de 62.5mcg por día.

En una modalidad adicional, el compuesto de fórmula (I), y específicamente el bromuro de umeclidinio, se puede administrar por inhalación una vez al día, para suministrar una dosis del catión libre de 125mcg por día.

5 El corticosteroide elegido se puede administrar, por ejemplo, por inhalación a una dosis de aproximadamente 1mcg a aproximadamente 1000mcg/día (calculada como la base libre). Cuando el corticosteroide es el furoato de fluticasona, éste se puede administrar por inhalación a una dosis de aproximadamente 25mcg a aproximadamente 800mcg diarios, si es necesario
10 en dosis divididas. De esta manera, la dosis diaria de furoato de fluticasona puede ser, porejemplo, de 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 u 800mcg. En general, la dosis de furoato de fluticasona se administrará una vez al día.

En una modalidad, la dosis diaria de furoato de fluticasona es de 200mcg. En una modalidad adicional, la dosis diaria de furoato de fluticasona
15 es de 100mcg. En una modalidad más, la dosis diaria de furoato de fluticasona es de 50mcg.

Cuando el corticosteroide es el propionato de fluticasona, éste se puede administrar por inhalación a una dosis de aproximadamente 100mcg a aproximadamente 500mcg diarios, si es necesario en dosis divididas. De esta
20 manera, la dosis diaria de propionato de fluticasona puede ser por ejemplo de 100, 250 o 500mcg.

En una modalidad adicional, la presente invención provee un producto farmacéutico de combinación para su administración por inhalación una vez al día, que comprende bromuro de umeclidinio a una dosis del catión libre de
25 125mcg por día, y furoato de fluticasona a una dosis de 100mcg por día.

En una modalidad adicional, la presente invención provee un producto farmacéutico de combinación para su administración por inhalación una vez al día, que comprende bromuro de umeclidinio a una dosis del catión libre de 62.5mcg por día, y furoato de fluticasona a una dosis de 100mcg por día.

30 Los compuestos individuales del producto farmacéutico de combinación descrito en la presente se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente. Cuando se administran secuencialmente, los compuestos

individuales se pueden presentar en composiciones separadas o en una composición combinada. Además, el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide se pueden formular separadamente y también se pueden presentar en envases o dispositivos separados para su administración, o dichos compuestos formulados individualmente se pueden presentar en un solo envase o dispositivo para su administración. Cuando sea apropiado, los compuestos individuales se pueden mezclar en la misma composición y por lo tanto se pueden presentar como una combinación farmacéutica fija.

En general, las composiciones anteriormente descritas incluyen vehículos o excipientes farmacéuticos como los que se describen más adelante, pero las combinaciones de los compuestos sin excipiente alguno también están en el ámbito de esta invención.

Por lo tanto, en aspectos adicionales, la invención provee:

Un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, presentados separadamente para su administración secuencial o simultánea;

Un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, presentados separadamente pero mantenidos en el mismo envase o dispositivo para su administración secuencial o simultánea; y

Un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide mezclados entre sí para su administración simultánea.

En cada caso, el compuesto de fórmula (I) y/o el corticosteroide se pueden formular con o sin vehículos o excipientes farmacéuticos.

La presente invención provee, además, un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, en donde por lo menos uno de dichos compuestos se formula con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee, además, un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, en donde cada compuesto se formula con un vehículo o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad de esta invención, las composiciones del compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide incluyen las que son adecuadas para inhalación, que incluyen polvos de partículas finas, o nieblas que pueden ser generadas y administradas por medio de varios tipos de inhaladores, por ejemplo inhaladores de polvo seco de depósito, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, inhaladores de polvo seco de multidosispremedidas, inhaladores nasales o inhaladores de dosis medida presurizados, nebulizadores o insufladores.

Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en farmacia. En general, dichos métodos incluyen el paso de asociar el o los ingredientes activos con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto en la composición deseada.

Los ingredientes activos para administración por inhalación tienen convenientemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es usualmente de 1-10 μm , preferiblemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño mayor de 20 μm generalmente son muy grandes para alcanzar las vías aéreas pequeñas cuando se inhalan. Para alcanzar estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente producido por los medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Preferiblemente las partículas serán cristalinas.

Generalmente las composiciones en polvo contienen una mezcla de polvo para inhalación del ingrediente activo y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente), tal como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Se prefiere usar lactosa. La lactosa puede ser, por ejemplo, lactosa anhidra o α -lactosa monohidrato. En una modalidad, el vehículo es α -lactosa monohidrato. Las composiciones de polvo seco también

pueden incluir, además del ingrediente activo y el vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo, un agente terciario), tal como un éster de azúcar, estearato de calcio o estearato de magnesio. Alternativamente, el ingrediente activo se puede presentar sin excipientes. Para no dar lugar a dudas, el uso del término “composición” o “formulación” se refiere aquí a los ingredientes activos con o sin excipientes o vehículos.

Las composiciones de polvo seco de acuerdo con la invención pueden comprender un vehículo. El vehículo, cuando es lactosa, por ejemplo α -lactosa monohidrato, puede formar de aproximadamente 91% a aproximadamente 99%, por ejemplo, 97.7 – 99.0 % o 91.0 – 99.2 % en peso de la formulación. En general, el tamaño de partícula del vehículo, por ejemplo lactosa, será mucho mayor que el medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el vehículo es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida, que tiene un MMD (diámetro de masa medio) de 60-90 μm .

El componente de lactosa puede comprender una fracción fina de lactosa. La fracción “fina” de lactosa se define como la fracción de lactosa que tiene un tamaño de partícula menor de 7 μm , por ejemplo menor de 6 μm , por ejemplo menor de 5 μ . El tamaño de partícula de la fracción “fina” de lactosa puede ser menor de 4.5 μm . La fracción fina de lactosa, si estuviera presente, puede comprender de 2 a 10 % en peso del total de componente de lactosa, tal como 3 a 6 % en peso de lactosa fina, por ejemplo 4.5% en peso de lactosa fina.

La presente invención provee, además, un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, en donde por lo menos uno de estos dos compuestos está formulado con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente terciario.

La presente invención provee, además, un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, en donde el compuesto de fórmula (I) está formulado con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente terciario.

En una modalidad, dicho agente terciario es el estearato de magnesio.

El estearato de magnesio, si está presente en la composición, se usa

generalmente en una cantidad de aproximadamente 0.2% a 2%, por ejemplo, de 0.6% a 2%, o de 0.5% a 1.75%, por ejemplo, 0.6%, 0.75%, 1%, 1.25% o 1.5% p/p, basado en el peso total de la composición. Típicamente, el estearato de magnesio tendrá un tamaño de partícula en la escala de 1 μm a 50 μm , más particularmente 1-20 μm , por ejemplo 1-10 μm . Las fuentes comerciales de estearato de magnesio incluyen Peter Greven, Covidien/Mallinckodt y FACL.

En una modalidad adicional, se provee un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, en donde el compuesto de fórmula (I) es bromuro de umeclidinio y se presenta como una composición de polvo seco que contiene estearato de magnesio en una cantidad de 0.6% p/p basada en el peso total de la composición.

Las composiciones se pueden presentar en forma de dosis unitarias. Las composiciones de polvo seco para suministro tópico en el pulmón por medio de inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, o en empaques de burbujas, por ejemplo de lámina delgada de aluminio, para usarse en un inhalador o insuflador.

Cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener generalmente entre 1mcg y 1000mcg, por ejemplo, de 100mcg a 500mcg del compuesto de fórmula (I), y/o entre 1mcg y 1000mcg, por ejemplo, entre 1mcg y 200mcg de un corticosteroide. El empaqueo de la formulación puede ser adecuado para el suministro de dosis unitarias o multidosis.

Como se indica arriba, el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide se pueden formular independientemente o en una mezcla. Dichos compuestos pueden incorporarse así en dosis unitarias separadas, o se pueden combinar en una sola dosis unitaria con o sin vehículos y/o excipientes adicionales según se considere necesario.

En una modalidad adicional, cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener 15.625mcg, 31.25mcg, 62.5mcg o 125mcg del catión libre del compuesto de fórmula (I).

En una modalidad más, cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener 15.625mcg, 31.25mcg, 62.5mcg o 125mcg del catión libre de bromuro de umeclidinio y/o 100mcg o 200mcg de furoato de fluticasona.

En una modalidad, una composición adecuada para administración por inhalación se puede incorporar en una pluralidad de contenedores de dosis sellados, provistos en paquetes de medicamento que se montan dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los contenedores se pueden romper, desprender por peladura o abrir de otra manera uno a la vez, y las dosis de la composición de polvo seco se administran por inhalación a través de una pieza bucal del dispositivo de inhalación como se conoce en la técnica. El paquete de medicamento puede tener varias formas diferentes, por ejemplo forma de disco o de tira alargada. Dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en GB 2242134A.

Una composición inhalable de polvo seco también se puede proveer como un depósito general en un dispositivo de inhalación, en donde el dispositivo es provisto de un mecanismo medidor para medir una dosis de la composición del depósito en un canal de inhalación, en donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en una pieza bucal del dispositivo. Dispositivos comercializados ejemplares de este tipo son TURBUHALER™ de AstraZeneca, TWISTHALER™ de Schering, y CLICKHALER™ de Innovata.

Un método de suministro adicional de una composición inhalable de polvo seco es en donde dosis medidas de la composición pueden ser provistas en cápsulas (una dosis por cápsula), que luego son cargadas en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente a voluntad. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir de otro modo la cápsula, de tal manera que la dosis puede ser transportada al pulmón del paciente cuando éste inhala en la pieza bucal del dispositivo. Como ejemplos comercializados de estos dispositivos se pueden mencionar ROTAHALER™ de GlaxoSmithKline, y HANDIHALER™ de BoehringerIngelheim.

Una composición en polvo seco también se puede presentar en un dispositivo de suministro que permite la contención separada del compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide opcionalmente mezclado con uno o más

excipientes. De esta manera, por ejemplo, los compuestos individuales de la combinación son administrables simultáneamente pero se venden separadamente, por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo como se describe en WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 y/o

5 WO2007/068896. En una modalidad, un dispositivo de suministro que permite la contención separada de ingredientes activos es un dispositivo inhalador que tiene dos paquetes de medicamento en forma de tira de burbujas separable por peladura, cada paquete conteniendo dosis previamente medidas en cavidades de burbuja dispuestas a lo largo de la tira. Dicho dispositivo tiene un

10 mecanismo de indicación interno que, cada vez que se acciona el dispositivo, abre por peladura una cavidad de cada tira y coloca los paquetes de modo que cada dosis recién expuesta de cada paquete queda adyacente a una cámara múltiple que se comunica con una pieza bucal del dispositivo. Cuando el paciente inhala en la pieza bucal, cada dosis es extraída simultáneamente de su

15 cavidad asociada hacia la cámara múltiple, y es transportada a través de la pieza bucal hacia las vías respiratorias del paciente. De esta manera, cada vez que se usa el dispositivo, el paciente se administra una terapia de combinación que consiste en una dosis de cada paquete de medicamento. Un dispositivo adicional que permite la contención separada de diferentes compuestos es

20 DUOHALER™ de Innovata.

En una modalidad adicional, la presente invención provee un inhalador de polvo seco (Inhalador 1) que comprende dos composiciones presentadas separadamente, en donde la primera composición comprende:

- i. bromuro de umeclidinio, y
 - 25 ii. lactosa, y
 - iii. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.6% p/p basado en el peso total de la primera composición;
- y la segunda composición comprende:
- i. furoato de fluticasona, y
 - 30 ii. lactosa.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde cada composición está en forma de dosis unitarias.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde la forma de dosis unitaria es una cápsula, cartucho o burbuja.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad para suministrar 125mcg/dosis del catión libre.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 62.5mcg/dosis del catión libre.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 31.25mcg/dosis del catión libre.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 15.625mcg/dosis del catión libre.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde el furoato de fluticasona está presente en una cantidad de 100mcg/dosis.

En una modalidad adicional, la presente invención provee el Inhalador 1 en donde el furoato de fluticasona está presente en una cantidad de 200mcg/dosis.

Las composiciones atomizables para inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas, o como aerosoles que se suministran desde envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, utilizando un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen el producto farmacéutico y un propulsor adecuado, tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, en especial 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, la composición de aerosol puede contener excipientes de formulación adicionales muy conocidos, tales como agentes tensoactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un derivado de ácido oligoláctico, por

ejemplo como se describe en WO94/21229 y WO98/34596, y/o codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente estarán contenidas en un bote (por ejemplo un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y acoplado con un accionador provisto con una pieza bucal.

De esta manera, como un aspecto adicional de la invención, se provee un producto farmacéutico de combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, formulados individualmente o en mezcla, con un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un agente tensoactivo y/o un codisolvente. De acuerdo con otro aspecto de la invención, el propulsor se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, y mezclas de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un producto farmacéutico de combinación que consiste en el compuesto de fórmula (I) y un corticosteroide, formulados individualmente o en mezcla, con un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un agente tensoactivo y/o un codisolvente. En otra modalidad de la invención, el propulsor se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, y mezclas de los mismos.

Cuando sea apropiado, las composiciones de acuerdo con la invención se pueden hacer amortiguadoras agregándoles agentes amortiguadores adecuados.

Las composiciones atomizables intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes, tales como agentes espesantes, sales amortiguadoras, o ácidos o álcalis para ajustar el pH, agentes ajustadores de isotonicidad, o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes, tales como ácidos o álcalis, sales amortiguadoras, agentes ajustadores de isotonicidad, o antimicrobianos. Se pueden esterilizar por filtración o calentamiento en un autoclave, o se pueden presentar como un producto no estéril.

El bromuro de umeclidinio, también referido como bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]-octano, se describe como el ejemplo 84 en WO2005/104745 (GlaxoGroupLimited), (PU60851), que se incorpora aquí como referencia.

5 El furoato de fluticasona, también referido como éster S-fluorometilo del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico, se describe como el ejemplo 1 en WO02/12265 (GlaxoGroupLimited), que se incorpora aquí como referencia.

10 Estudios clínicos

Bromuro de umeclidinio

Se ha encontrado que el bromuro de umeclidinio es un broncodilatador antimuscarínico pan-activo, eficaz, potente y de acción prolongada, que muestra baja reversibilidad en el receptor M3 humano *in vitro*, y acción
15 prolongada *in vivo* cuando se administra directamente a los pulmones en modelos preclínicos. La acción prolongada de este compuesto, identificada usando modelos *in vitro* cuando se administra por inhalación en animales, y subsiguientemente en estudios de fase inicial en voluntarios sanos y sujetos con COPD, apoya el potencial de uso de este compuesto como broncodilatador
20 administrable una vez al día para COPD.

Se han hecho varios estudios de farmacología clínica usando bromuro de umeclidinio tanto en voluntarios sanos como en pacientes de COPD para investigar la seguridad, tolerancia, farmacocinética y farmacodinamia de este compuesto. En algunos de estos estudios se evaluaron los efectos
25 broncodilatadores y la duración de acción de dosis inhaladas individuales de este compuesto, medidos por pletismografía (sG_{aw} , R_{aw}) y espirometría (FEV_1). Estos estudios mostraron broncodilatación clínicamente relevante y una duración de acción de 24 h del compuesto.

En toda la descripción, cuando se da una dosis de bromuro de
30 umeclidinio, ésta se refiere a la porción activa 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, es decir, el catión libre, más que a la sal.

En uno de tales estudios diseñado para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética del bromuro de umeclidinio en sujetos con COPD, cinco dosis (62.5mcg, 125mcg, 250mcg, 500mcg y 1000mcg) tomadas una vez al día durante un periodo de tratamiento de 14 días, produjeron un mejoramiento estadísticamente significativo de la función pulmonar en comparación con el placebo. Todas las dosis de una vez al día mostraron un mejoramiento numéricamente mayor en el FEV₁ valle que el control del agente activotiotropio de etiqueta abierta (18mcg una vez al día). Además, este estudio confirmó que el bromuro de umeclidinio tiene un perfil de administración de una vez al día.

Un estudio adicional evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis de bromuro de umeclidinio (125mcg, 250mcg y 500mcg) administradas una vez al día por medio de un inhalador de polvo seco, durante un periodo de 28 días en sujetos con COPD. Este estudio confirmó que el bromuro de umeclidinio parece ser seguro y eficaz, manteniendo broncodilatación significativa durante veinticuatro horas.

Un estudio adicional en pacientes de COPD evaluará la seguridad y eficacia de cuatro dosis (125mcg, 62.5mcg, 31.25mcg y 15.625mcg) administradas una vez al día, y dos dosis (31.25mcg y 15.625mcg) administradas dos veces al día. La administración será por medio de un inhalador de polvo seco.

Furoato de fluticasona

Se han hecho varios estudios clínicos usando furoato de fluticasona para investigar la seguridad y eficacia de este compuesto en pacientes asmáticos.

En uno de estos estudios, se evaluó la seguridad y eficacia de cuatro dosis de furoato de fluticasona en sujetos con asma persistente no controlada. En este estudio que fue un estudio de grupo paralelo, aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, 598 pacientes recibieron uno de seis tratamientos: furoato de fluticasona (25, 50, 100 o 200mcg) una vez al día, propionato de fluticasona 100mcg dos veces al día, o placebo, por 8 semanas. El punto final primario fue el cambio de la línea de base del volumen espiratorio forzado valle (pre-dosis) en 1 segundo (FEV₁) la semana 8. En la semana 8,

con respecto al placebo, el furoato de fluticasona, 50–200mcg una vez al día, aumentó significativamente el FEV₁ valle desde la línea basal ($p < 0.05$), y con furoato de fluticasona 100mcg y 200mcg se alcanzó un aumento > 200 mL. Este estudio apoya el uso de furoato de fluticasona (100 o 200mcg una vez al día) para el tratamiento del asma persistente no controlada.

Terapia de combinación

Un estudio adicional en pacientes con asma persistente evaluará la dosis-respuesta de cinco dosis de bromuro de umeclidinio (15.625mcg, 31.25mcg, 62.5mcg, 125mcg y 250mcg) en combinación con FF (100mcg), administradas una vez al día en la mañana, y durante un periodo de tratamiento de 14 días. Como un objetivo secundario, el estudio comparará la eficacia y seguridad de las cinco dosis de bromuro de umeclidinio en combinación con furoato de fluticasona (100mcg), con furoato de fluticasona solo (100mcg), o la combinación furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol. Además, el estudio intentará determinar las respuestas diferenciales y sus características fenotípicas, por medio de análisis exploratorio y de subgrupo, del bromuro de umeclidinio combinado con furoato de fluticasona, con respecto a furoato de fluticasona solo y a la combinación furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol.

Formulaciones farmacéuticas

Preparación de las mezclas

Bromuro de umeclidinio

En toda la descripción, cuando se da la dosis de bromuro de umeclidinio, ésta se refiere a la porción activa 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, es decir, el catión libre, más que a la sal.

Se puede usar α -lactosa monohidrato grado farmacéutico, de DMV Fronterra Excipients, que cumple con los requerimientos de la PhEur (Farmacopea Europea)/USNF (Formulario Nacional de los Estados Unidos). Antes de usarse, la α -lactosa monohidrato se puede tamizar a través de un

tamiz grueso (por ejemplo con un tamaño de malla de 500 o 800 micrones). La cantidad de finos en la α -lactosamonohidrato, que puede ser medida por medio de Sympatec, puede ser de 4.5% p/p de menos de 4.5 micrones.

Antes de usarse, el bromuro de umeclidinio se microniza en un micronizador APTM para producir un diámetro de masa medio de 1 a 5 micrones, tal como 2 a 5 micrones.

El estearato de magnesio grado farmacéutico, de Peter Greven, que cumple con los requerimientos de la PhEur/USNF, se puede usar tal como se provee, con un tamaño de partícula masa medio de 8 a 12 micrones.

Mezcla A:

La lactosa monohidrato se puede pasar a través de un tamiz y luego se combina con estearato de magnesio usando un mezclador de alto esfuerzo cortante (un mezclador de la serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 o TRV65) o un mezclador agitador de bajo esfuerzo cortante (un mezclador Turbula) para proveer una premezcla de estearato de magnesio/lactosa, en adelante referida como la mezcla A.

Mezcla B:

La mezcla final B se puede obtener de la siguiente manera. Una cantidad de la mezcla A y el compuesto (I) bromuro se pueden tamizar, por ejemplo, usando un COMILTM, y luego se mezclan con el resto de la mezcla A usando un mezclador de alto esfuerzo cortante (un mezclador de la serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 o TRV65), o un mezclador agitador de bajo esfuerzo cortante (un mezclador Turbula).

Fórmula representativa de un lote de mezcla de polvo de bromuro de umeclidinio (62.5 microgramos por burbuja).

Ingrediente	Cantidad
Bromuro de umeclidinio micronizado	74.1 g
Estearato de magnesio	75 g
Lactosa monohidrato	a 12.5 kg

Nota: 74.1 g son equivalentes a 62.5 g del catión libre. La cantidad de bromuro de umeclidinio añadida se puede ajustar para reflejar la pureza

indicada del fármaco recibido.

Fórmula representativa de un lote de mezcla de polvo de bromuro de
umeclidinio (125 microgramos por burbuja)

5

Ingrediente	Cantidad
Bromuro de umeclidiniomicronizado	148.3 g
Estearato de magnesio	75 g
Lactosa monohidrato	a 12.5 kg

Nota: 148.3 g son equivalentes a 125 g del catión libre. La cantidad
del compuesto (I) bromuro añadida se puede ajustar para reflejar la pureza
indicada del fármaco recibido.

Parámetros de mezclado (usando un TRV25, 12.5kg, báscula)

15

Mezcla	Tiempo (min)	Velocidad aproximada (rpm)
A	6	460
B	10	590

Preparación de tira de burbujas

La composición mezclada se puede transferir entonces a tiras de
burbujas (la cantidad media nominal típica de mezcla por burbuja es de 12.5-
13.5 mg) del tipo usado generalmente para el suministro de polvo seco para
inhalación, y las tiras de burbujas se sellan de la manera acostumbrada.

Usando el mismo procedimiento se pueden preparar mezclas de polvo de
bromuro de umeclidinio para empaques de burbujas que contienen otras
cantidades de ingrediente activo, tales como 31.25mcg o 15.625mcg por
burbuja.

Furoato de fluticasona

Se puede usar α -lactosa monohidrato grado farmacéutico, de
DMVFronterraExcipients, que cumple con los requerimientos de la PhEur/USNF.
Antes de usarse, la α -lactosa monohidrato se puede tamizar a través de un
tamiz grueso (por ejemplo con un tamaño de malla de 500 o 800 micrones). La

cantidad de finos en la α -lactosa monohidrato, que puede ser medida por medio de difracción de láser, puede ser de 5% a 8% de menos de 4.5 micrones.

Antes de usarse, el furoato de fluticasona se microniza en un micronizador APTM para producir un diámetro de masa medio de 1 a 5 micrones.

Mezcla:

La lactosa monohidrato se puede pasar a través de un tamiz y luego se combina con furoato de fluticasona usando un mezclador de alto esfuerzo cortante (un mezclador de la serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 o TRV65), o un mezclador agitador de bajo esfuerzo cortante (un mezclador Turbula).

Fórmula representativa de un lote de furoato de fluticasona

Mezcla de polvo (100 microgramos por burbuja)

15

Ingrediente	Cantidad
Furoato de fluticasona	84.0 g
Lactosa monohidrato	a 10.5 kg

Fórmula representativa de un lote de furoato de fluticasona

Mezcla de polvo (200 microgramos por burbuja)

20

Ingrediente	Cantidad
Furoato de fluticasona	168.0 g
Lactosa monohidrato	a 10.5 kg

25

Parámetros de mezclado (usando un TRV25, 10.5kg, báscula)

	Tiempo (min)	Velocidad aproximada (rpm)
Mezcla	7	550

Preparación de tira de burbujas

30

La composición mezclada se puede transferir entonces a tiras de burbujas (la cantidad media nominal típica de mezcla por burbuja es de 12.5-13.5 mg) del tipo usado generalmente para el suministro de polvo seco para

inhalación, y las tiras de burbujas se sellan de la manera acostumbrada.

Usando el mismo procedimiento se pueden preparar mezclas de polvo de furoato de fluticasona para empaques de burbujas que contienen otras cantidades de ingrediente activo, tales como 25mcg o 50mcg por burbuja.

5

Dispositivos ejemplares de inhalador de polvo seco

En toda la descripción, cuando se da la dosis de bromuro de umeclidinio, ésta se refiere a la porción activa 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, es decir, el catión libre, más que a la sal.

10 El bromuro de umeclidinio y el furoato de fluticasona se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de burbujas. Una tira contiene una mezcla de bromuro de umeclidiniomicronizado (15.625mcg, 31.25mcg, 62.5mcg o 125mcg por burbuja), estearato de magnesio y lactosa monohidrato. La segunda tira contiene una mezcla
15 defuroato de fluticasonamicronizado(100 o 200 microgramos por burbuja), y lactosamonohidrato. Al ser accionado, el dispositivo DPI suministrará simultáneamente el contenido de una burbuja de cada una de las dos tiras de burbujas.

El bromuro de umeclidinio y el furoato de fluticasona se pueden
20 administrar por medio de un inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de burbujas. Una tira contiene una mezcla de bromuro de umeclidiniomicronizado (15.625mcg, 31.25mcg, 62.5mcg o 125mcg por burbuja), estearato de magnesio (en una cantidad de 0.6% p/p del peso total de polvo por burbuja) y lactosa monohidrato. La segunda tira contiene una mezcla de furoato de
25 fluticasonamicronizado (100 o 200 microgramos por burbuja), y lactosa monohidrato. Al ser accionado, el dispositivo DPI suministrará simultáneamente el contenido de una burbuja de cada una de las dos tiras de burbujas.

El bromuro de umeclidinio y el furoato de fluticasona se pueden
30 administrar por medio de un inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de burbujas. Una tira contiene una mezcla de bromuro de umeclidiniomicronizado (62.5mcg o 125mcg por burbuja), estearato de magnesio (en una cantidad de 0.6% p/p del peso total de polvo por burbuja) y lactosa monohidrato. La

segunda tira contiene una mezcla de furoato de fluticasonamicronizado (100 microgramos por burbuja), y lactosa monohidrato. Al ser accionado, el dispositivo DPI suministrará simultáneamente el contenido de una burbuja de cada una de las dos tiras de burbujas.

5 Todas las publicaciones citadas en esta especificación, que incluyen sin limitación patentes y solicitudes de patente, se incorporan aquí como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual es incorporada como referencia, como queda completamente establecido en este documento.

10 La descripción anterior expone completamente la invención incluso las modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades descritas específicamente en la presente están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que el experto en la materia puede utilizar la presente invención en toda su extensión
15 usando la descripción anterior. Por lo tanto, los ejemplos de la presente se consideran solamente ilustrativos y de ninguna manera una limitación del alcance de la presente invención. Las modalidades de la invención en las cuales se reclama propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

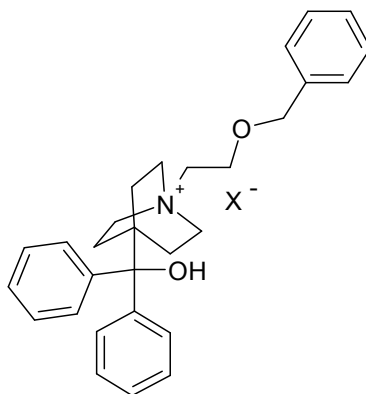
REIVINDICACIONES

1.- Un producto farmacéutico de combinación que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I):

5

10



(I)

en donde X^- es un anión farmacéuticamente aceptable; y

b) un corticosteroide.

15

2.- El producto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque no comprende agentes terapéuticamente activos adicionales.

20

3.- El producto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque X^- se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

4.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es bromuro de umeclidinio.

25

5.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida y furoato de fluticasona.

30

6.- El producto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque el corticosteroide es furoato de fluticasona.

7.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide

se presentan en una forma adaptada para su administración separada.

8.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan en una forma adaptada para su administración secuencial.

5 9.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan en una forma adaptada para su administración simultánea.

10 10.- El producto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide están mezclados entre sí.

11.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque por lo menos uno del compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se formula con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 12.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en una forma adecuada para su administración por inhalación oral o nasal.

13.- El producto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque la forma es adecuada para su administración por inhalación por medio de un despachador de medicamento seleccionado de un inhalador de polvo seco de depósito, un inhalador de polvo seco de dosis unitarias, un inhalador de polvo seco de multidosis premedidas, un inhalador nasal o un inhalador de dosis medida presurizado.

25 14.- El producto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan en forma de una composición de polvo seco.

15.- El producto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan como composiciones separadas.

30 16.- El producto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan como composiciones mezcladas.

17.- El producto de conformidad con la reivindicación 15 o 16,

caracterizado además porque por lo menos una de dichas composiciones, del compuesto de fórmula (I) y del corticosteroide, contiene un vehículo.

18.- El producto de conformidad con la reivindicación 15 o 16, caracterizado además porque las dos composiciones, del compuesto de fórmula (I) y del corticosteroide, contienen un vehículo.

19.- El producto de conformidad con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, caracterizado además porque el vehículo es lactosa.

20.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizado además porque por lo menos una de dichas composiciones contiene un agente terciario.

21.- El producto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el agente terciario es estearato de magnesio.

22.- El producto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el estearato de magnesio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.6% p/p en una composición del compuesto de fórmula (I).

23.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, caracterizado además porque dichas composiciones, separadas o mezcladas, están en forma de dosis unitarias.

24.- El producto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque la dosis unitaria está en una cápsula, cartucho o empaque de burbujas.

25.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, caracterizado además porque la composición se administra por medio de un inhalador de polvo seco.

26.- El producto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque dicho inhalador permite la contención separada del compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide.

27.- El producto de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizado además porque el catión libre del compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a 1000mcg/dosis.

28.- El producto de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizado además porque el catión libre del compuesto de fórmula (I) está

presente en una cantidad de 125mcg/dosis.

29.- El producto de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizado además porque el catión libre del compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 62.5mcg/dosis.

5 30.- El producto de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizado además porque el catión libre del compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad de 31.25mcg/dosis.

31.- El producto de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizado además porque el catión libre del compuesto de fórmula (I) está
10 presente en una cantidad de 15.625mcg/dosis.

32.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25 o 31, caracterizado además porque el corticosteroide es furoato de fluticasona y está presente en una cantidad de 100mcg/dosis.

33.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
15 25 o 31, caracterizado además porque el corticosteroide es furoato de fluticasona y está presente en una cantidad de 200mcg/dosis.

34.- Un inhalador de polvo seco que contiene un producto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

35.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 34,
20 caracterizado además porque comprende dos composiciones presentadas separadamente, en donde la primera composición comprende:

i. bromuro de umeclidinio, y

ii. lactosa, y

iii. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.6%
25 p/p basado en el peso total de la primera composición;

y la segunda composición comprende:

i. furoato de fluticasona, y

ii. lactosa.

36.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 35,
30 caracterizado además porque cada composición está en forma de dosis unitaria.

37.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 36,

caracterizado además porque la forma de dosis unitaria es una cápsula, cartucho o burbuja.

38.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 125mcg/dosis del catión libre.

39.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 62.5mcg/dosis del catión libre.

40.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 31.25mcg/dosis del catión libre.

41.- El inhalador de polvo seco de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizado además porque el bromuro de umeclidinio está presente en una cantidad suficiente para suministrar 15.625mcg/dosis del catión libre.

42.- El inhalador de polvo seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, caracterizado además porque el furoato de fluticasona está presente en una cantidad de 100mcg/dosis.

43.- El inhalador de polvo seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, caracterizado además porque el furoato de fluticasona está presente en una cantidad de 200mcg/dosis.

44.- El producto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan en forma de una composición atomizable para inhalación.

45.- El producto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) y el corticosteroide se presentan como composiciones separadas o mezcladas.

46.- El producto de conformidad con la reivindicación 44 o 45, caracterizado además porque la composición atomizable es una solución o suspensión acuosa.

47.- El producto de conformidad con la reivindicación 44 o 45, caracterizado además porque la composición atomizable es una composición de aerosol.

48.- El producto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque la composición de aerosol comprende como propulsor un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno.

49.- El producto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado
5 además porque el propulsor es un hidrofluoroalcano.

50.- El producto de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, o una mezcla de los mismos.

51.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
10 47 a 50, caracterizado además porque comprende un codisolvente.

52.- El producto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 51, caracterizado además porque comprende un agente tensoactivo.

53.- Un inhalador de dosis medida presurizado que contiene un producto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 47 a 52.

54.- El producto que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 53, para usarse en terapia.

55.- El producto que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, para usarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o del aparato respiratorio.

56.- El producto para usarse de acuerdo con la reivindicación 55, en
20 donde la enfermedad inflamatoria o del aparato respiratorio es el asma o COPD.

57.- El producto para usarse de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el producto se administra una vez al día.

58.- Un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o del
25 aparato respiratorio, que comprende administrarle a un paciente en necesidad del mismo un producto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53.

59.- El método de tratamiento de la reivindicación 58, en donde la
30 enfermedad es el asma o COPD.

60.- El método de tratamiento de la reivindicación 59, en donde la administración al paciente en necesidad del mismo es una vez al día.

Sheet No

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. **PCT/EP2012/060444**

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) an assignment from inventor **Glenn CRATER** to Glaxo Group Limited effective 08 Jun 2011

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-12-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/494,600 08-06-11 US	(51) Int Cl: A61K 31/138 (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED (72) Inventor(es): CRATER, Glenn. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-01-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01-06-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/060444	(87) Publicación internacional Fecha: 13-12-12 No. publicación: WO 2012/168161 A1
(54) Título: “COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención está dirigida a la combinación de un antagonista del receptor muscarínico y un corticosteroide, y al uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, tales como el asma.

Sector: Farmacéutico. Combinaciones de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, tales como el asma.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

FOWLER, Gavin James
GlaxoSmithKline
Global Patents CN925.1
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2013 (15.05.2013)	
Applicant's or agent's file reference GJF\PB64661	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2012/060444	International filing date (day/month/year) 01 June 2012 (01.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address GLAXO GROUP LIMITED 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
--

4. A copy of this notification has been sent to:		☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the receiving Office	☒	the designated Offices concerned
☐	the International Searching Authority	☐	the elected Offices concerned
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search	☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/060444

International filing date (day/month/year)
01.06.2012

Priority date (day/month/year)
08.06.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/138 A61K31/439 A61K31/58 A61K45/06 A61P11/06 A61P11/08

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Borst, Markus

Telephone No. +49 89 2399-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/060444

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/060444

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-60</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-60</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-60</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

DRAMANE I LAIN ET AL: "Discovery of Novel 1-Azoniabicyclo[2.2.2]octane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists",

D1 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US,
vol. 52, no. 8, 23 April 2009 (2009-04-23), pages 2493-2505, XP002621866,
ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM801601V
[retrieved on 2009-03-24]

BARNES P J: "Triple inhalers for obstructive airways disease: Will they be useful?",
EXPERT REVIEW OF RESPIRATORY MEDICINE 2011 EXPERT REVIEWS LTD. GBR LNKD- DOI:10.1586/ERS.

D2 11.26,
vol. 5, no. 3, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 297-300,
ISSN: 1747-6348

The numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

[Note] Claims 58-60 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a **product**, in particular substances or compositions **for use in** a first or further medical treatment.

1 Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of present claims 1-60 appears new.
None of the documents of the prior art available discloses a combination of umeclidinium salt and a corticosteroid

2 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of present claims 1-60 does not involve an inventive step. The closest prior art D1 (abstract; compound 14o in table 2-4) discloses umeclidinium and its potent M3 antagonist activity useful in the treatment of COPD. D1 does not disclose the claimed combination with a corticosteroid. With the application on file it has been shown for umeclidinium HBr that once daily dosages of 62.5 to 1000 mcg provide therapeutic benefits in COPD, and that fluticasone furoate at dosages of 100 and 200 mcg has a therapeutic effect in asthma. With respect to the claimed combination no more than a

study protocol has been disclosed. Thus, the claimed therapeutic use lacks an experimental support. The objective technical problem, therefore, was to provide another potential therapy of asthma or COPD. In view of the problem it was obvious to combine the M3 antagonist umeclidinium as known from D1 with a corticosteroid, in particular as D2 (whole document) suggests combination of long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) with a corticosteroid especially in the treatment of asthma.

Re Item VI

Certain documents cited

anonymous: "View of NCT01573624 on 2012_04_06",
, 6 April 2012 (2012-04-06), pages 1-3,

P1 Retrieved from the Internet:

URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01573624/2012_04_06
[retrieved on 2012-08-20]

P2 WO 2011/067212 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BAKER DARRELL [GB]; BRUCE MARK [GB]; CRATER GLEN) 9
June 2011 (2011-06-09)

A decision as to whether the priority has been validly claimed by the Applicant was not possible, because the priority document was not available for examination. Under the condition, that the priority has been validly claimed, P1 and P2 do not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT.

In case that the priority has not been validly claimed, P1 and P2 are pertinent to novelty and inventive step.

P1 (whole document) discloses a study protocol for the combined administration of 15.6 or 31.25 mcg umeclidinium with 100 mcg fluticasone furoate in the treatment of asthma. Since the application on file with respect to the claimed combination does not disclose more than a protocol either, P1 must be considered pertinent to novelty and also to inventive step.

P2 (page 10, line 28 - page 13, line 15; page 16, line 6-26) discloses daily dosages of from 1 to 1000 mcg of umeclidinium in combination with daily dosages of 25 mcg vilanterol (=compound II) and daily dosages of 100 or 200 mcg fluticasone furoate for administration with a dry powder inhaler in the treatment of asthma or COPD.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

According to claim 58, insofar as it relates back to claim 53, the dry powder inhaler itself is administered to a patient, while it can be derived from the teaching of the application that only the content thereof is intended for administration. This inconsistency produces a lack of clarity (Article 6 PCT).

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

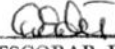
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

Ante Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

MS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G499865

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2012/168161 A1

(43) International Publication Date

13 December 2012 (13.12.2012)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 31/138 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/060444

(22) International Filing Date:

1 June 2012 (01.06.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/494,600 8 June 2011 (08.06.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO**

GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **CRATER, Glenn**
[US/CA]; GlaxoSmithKline, 7333 Mississauga Road
North, Mississauga, Ontario L5N 6L4 (CA).

(74) Agent: **FOWLER, Gavin James**; GlaxoSmithKline, Glob-

al Patents CN925.1, 980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))



WO 2012/168161 A1

(54) Title: COMBINATION COMPRISING UMECLIDINIUM AND A CORTICOSTEROID

(57) Abstract: The present invention is directed to the combination of a muscarinic receptor antagonist and a corticosteroid, and the use of said combination in treating diseases mediated via the M₃ muscarinic acetylcholine receptor and/or the glucocorticoid receptor, such as asthma.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference GJF\PB64661	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/060444	International filing date (<i>day/month/year</i>) 01/06/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 08/06/2011
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATION COMPRISING UMECLIDINIUM AND A CORTICOSTEROID

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/060444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/138	A61K31/439
	A61K31/58	A61K45/06
	A61P11/08	A61P11/06
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DRAMANE I LAIN ET AL: "Discovery of Novel 1-Azoniabicyclo[2.2.2]octane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 52, no. 8, 23 April 2009 (2009-04-23), pages 2493-2505, XP002621866, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM801601V [retrieved on 2009-03-24] abstract; compound 14o in table 2-4 ----- -/--	1-60
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 August 2012		03/09/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Borst, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/060444

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BARNES P J: "Triple inhalers for obstructive airways disease: Will they be useful?", EXPERT REVIEW OF RESPIRATORY MEDICINE 2011 EXPERT REVIEWS LTD. GBR LNKD- DOI:10.1586/ERS.11.26, vol. 5, no. 3, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 297-300, XP002682037, ISSN: 1747-6348 the whole document	1-60
X,P	----- Anonymous: "View of NCT01573624 on 2012_04_06", ClinicalTrials.gov 6 April 2012 (2012-04-06), pages 1-4, XP002682038, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0 1573624/2012_04_06 [retrieved on 2012-08-20] the whole document	1-60
X,P	----- WO 2011/067212 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BAKER DARRELL [GB]; BRUCE MARK [GB]; CRATER GLEN) 9 June 2011 (2011-06-09) page 10, line 28 - page 12, line 22; page 16, line 6-26 -----	1-60

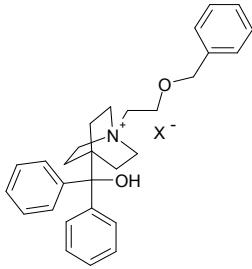
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/060444

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011067212 A1	09-06-2011	AU 2010326798 A1	21-06-2012
		CA 2781487 A1	09-06-2011
		WO 2011067212 A1	09-06-2011

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-12-13 (51) Clasificación Internacional: A61K 31/138 (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED (72) Inventor(es): CRATER, Glenn. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/494,600 08-06-11 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-01-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01-06-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/060444 (87) Publicación internacional: Fecha: 13-12-12 No. Publicación: WO 2012/168161 A1		 (I)
(54) Título: COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE.		
(57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- La presente invención está dirigida a la combinación de un antagonista del receptor muscarínico y un corticosteroide, y al uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, tales como el asma. Sector: Farmacéutico. Combinaciones de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas a través del receptor muscarínico de acetilcolina M₃ y/o el receptor glucocorticoide, tales como el asma.		

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 09-12-13 (51) Clasificación Internacional: A61K 31/138 (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED (72) Inventor (es): CRATER, Glenn. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/494,600 08-06-11 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-01-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01-06-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/060444 (87) Publicación internacional Fecha: 13-12-12 No. publicación: WO 2012/168161 A1		
(54) Título: COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UMECLIDINIO Y UN CORTICOSTEROIDE.		