



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-107606

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

UN MEDICAMENTO PARA TRATAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRONICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

TOKYO, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107606-00000-0000

Fecha 2009-10-01 11.21 13 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:			
1	☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.
	☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.
2	SOLICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN
Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		C.C. ☐ NIT ☐	
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.		C.E. ☐ Otro ☐	
Dirección: 9 Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón		Cual _____	
Domicilio: Tokyo, Japón		Número _____	
3	REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN
Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		C.C. ☒ NIT ☐	
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35		C.E. ☐ Otro ☐	
Teléfono: 347 36 11		Cual _____	
Fax: 211 86 50		Número 35.456.344 T.P 23.555	
E-mail: clientes@cavelier.com			
Domicilio: Bogotá, Colombia.			
4	INVENTOR (ES) (72)		
1. Yoichi YABUUCHI		2. Kounori KOTOSAI	
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
463-10 Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima 7710192, Japón		463-10 Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima 7710192, Japón	
5	PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/054689		Fecha: 07 de marzo de 2008	
Publicación Internacional No. WO 2008/111662 A1		Fecha: 18 de septiembre de 2008	
6	Título (54)		
UN MEDICAMENTO PARA TRATAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA			
7	Clasificación Internacional (51) A61K 031/010		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		JP	09 de marzo de 2007
			(31) Número de Solicitud
			2007/059664
9	Comprobante de pago No.: 09-66,601		Fecha: 07 de septiembre de 2009

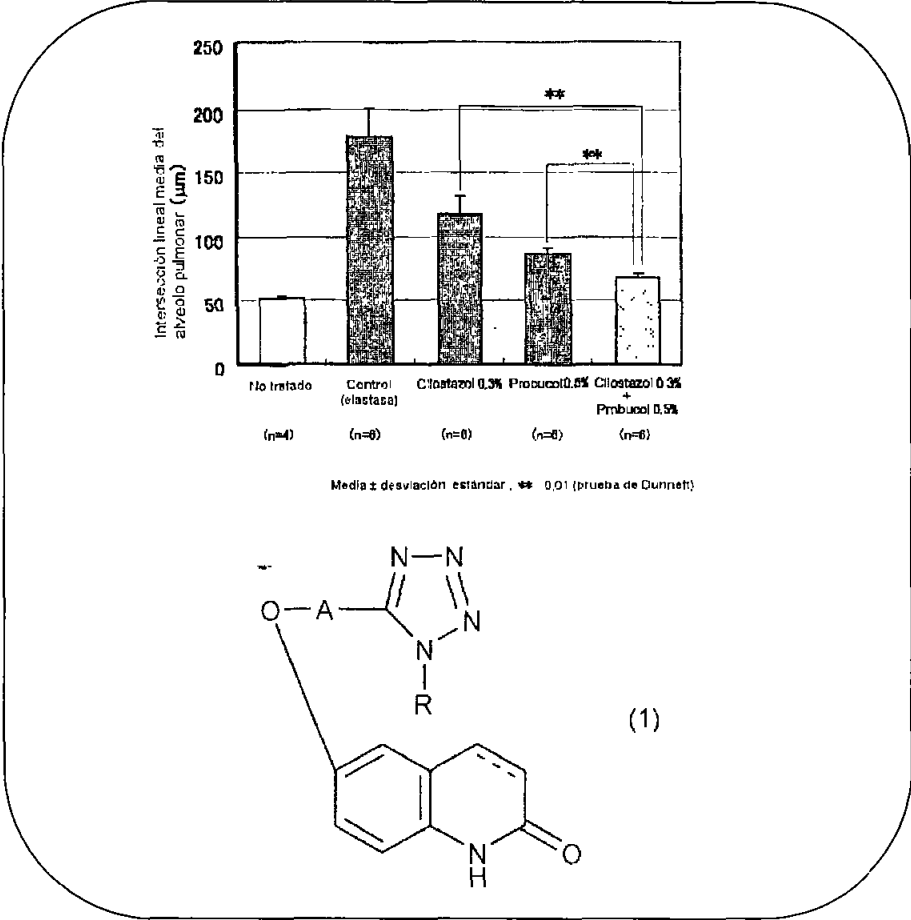
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del invento al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/087706 A1

Descripción:

Páginas 15 en el idioma original

Páginas 12 en español

Reivindicaciones: Número (s) 4

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, tradé emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

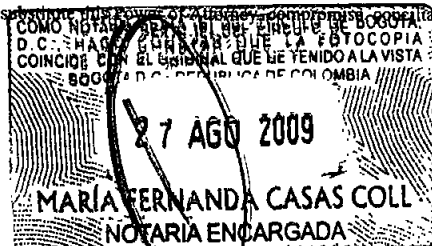
domiciliado (s) en/of 9, Kandatsukasa-cho 2-chome,
Chiyoda-ku, TOKYO 101-8535, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may see to it that the power of attorney is duly complied with, and that

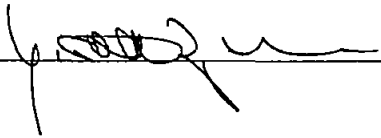


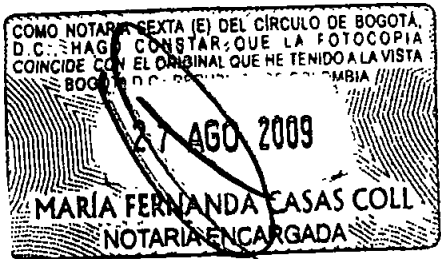
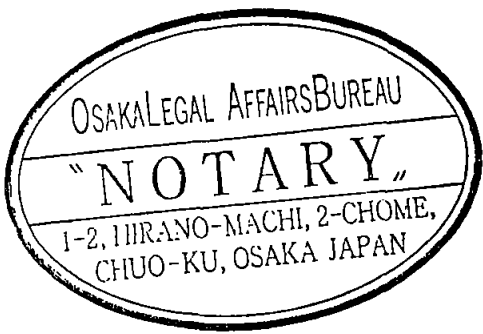
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

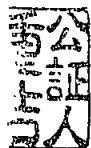
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.



Dado y firmado hoy/Given and signed this March 30, 2009
en/in Osaka, Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Intellectual Property Department Director

Firma  Signature





役 職 証 明 書

下記の者は当社社員であり、外国工業所有権取得、移転手続きなどに関する委任状・宣誓書・譲渡証書・その他必要とする書類に当社を代表して署名する権限を有していることを証明します。

記

役職：知的財産部 部長

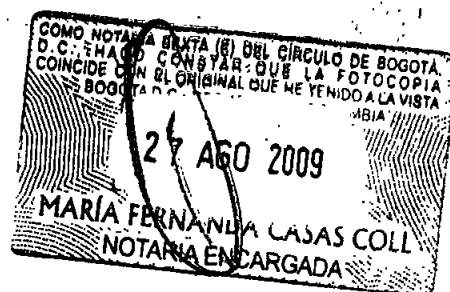
氏名：鯨沢 由夫

平成21年 3月 30日

住所： 東京都千代田区神田司町二丁目 9 番地

名称： 大塚製薬株式会社

代表取締役社長 岩本 太郎



100

COMO NOTARIA SEYTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA.
D.C. HABGO DE NOTAS QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE VENIO A LA VISTA
DE BOGOTA D.C. COLOMBIA

27 AGO 2009

MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA



7

CERTIFICATE OF AUTHORIZATION

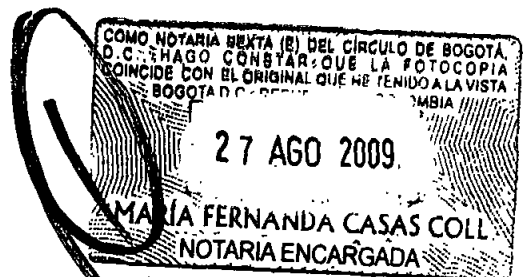
This is to certify that the below-mentioned person is an employee of our company and is duly authorized to sign any documents, such as power of attorney, declaration, assignment, and any other relevant documents, relating to foreign patent matters as an authorized signing officer for and on behalf of our company.

DESCRIPTION

Title: Intellectual Property Department Director
Name: Yoshio SAMEZAWA

March 30, 2009

Address: 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to
Name: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
President: Taro IWAMOTO (SEAL)



孝
郎





8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by Koichiro SHIGEYOSHI

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. **APR 9. 2009**

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. **2038**

9. Seal/stamp:

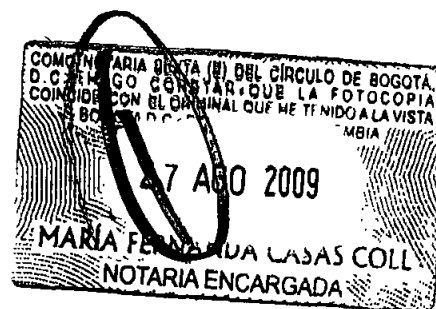


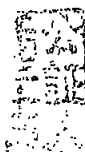
10. Signature:

Noriko KAWAHITO

Noriko KAWAHITO

For the Minister for Foreign Affairs





登簿平成21年第212号



嘱託人 大塚製薬株式会社 知的財産部部長
 鮫澤由夫は、代理人稲本暢子を通じ当公証人の
 の面前で、別紙編綴の証書に署名は同嘱託人
 がしたものであることを自認する旨陳述した。
 上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町二丁目9番地に
 所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり鮫澤由夫
 は同会社の知的財産部部長である。 _____

よってこれを認証する。 _____

平成21年4月6日 _____

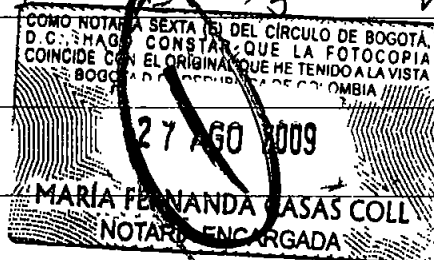
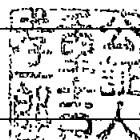
公証人重吉孝一郎役場において。 _____

大阪市中央区平野町2丁目1番2号（沢の鶴ビル内）

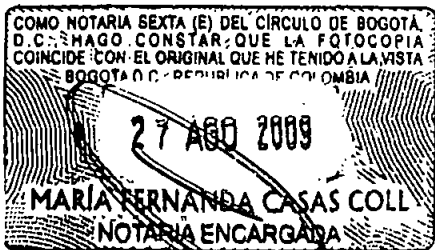
大阪法務局所属

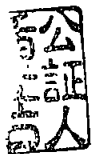
公証人

重吉孝一郎



大阪法務局所属 公証人役場





10.

NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER: 212 / 2009

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Yoshio SAMEZAWA, has stated in my very presence that said Yoshio SAMEZAWA acknowledged himself to have signed the attached Power of Attorney as the Intellectual Property Department Director, on behalf of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation organized under the laws of Japan having the principal place of business at 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to, Japan and said Yoshio SAMEZAWA is duly authorized to sign the document for and on behalf of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD..

At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
on the 6th day of April, 2009

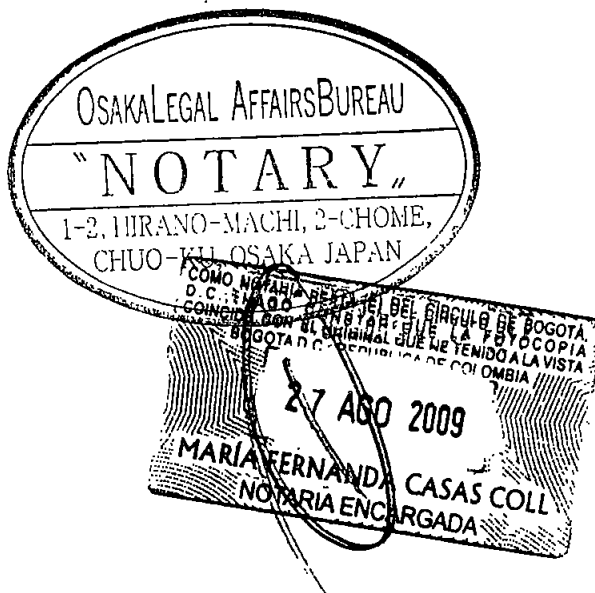
Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan



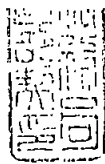
BOGOTÁ D.C. - REGISTRADO EN EL CÍRCULO DE BOGOTÁ

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A VISTA
BOGOTÁ D.C. - REGISTRADO EN EL CÍRCULO DE BOGOTÁ

27 AGO 2009

MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

11



証 明

大阪法務局所属公証人 重吉孝一郎

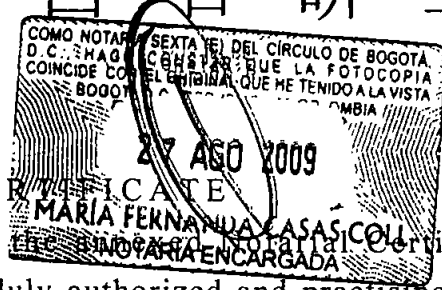
平成 21 年 4 月 6 日 付

平成 21 年 登簿 第 2 / 2 号

この認証の付与は，在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり，
かつ，その押印は，真実のものであること
を証明する。

平成 21 年 4 月 9 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 白石 研二



This is to certify that the above Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 09. 4. - 9

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL 099/2009 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** EMPRESA DOMICILIADA EN 9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO 101-8535, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 30 DE MARZO DE 2009 EN OSAKA, JAPÓN POR YOSHIO SAMEZAWA, DIRECTOR DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMADO: ILEGIBLE.

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA
NOTARIO, 1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN
CERTIFICACIÓN DE AUTORIZACIÓN

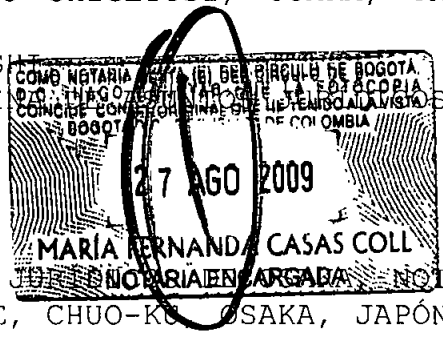
Por la presente se certifica que la persona que se menciona a continuación es empleado de nuestra compañía y está debidamente autorizado para firmar cualquier documento, tal como poder, declaración, cesión y cualquier otro documento pertinente, relacionado con asuntos de patentes extranjeras como funcionario autorizado firmante a nombre de nuestra compañía.

DESCRIPCIÓN
TÍTULO: DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INTELECTUAL
NOMBRE. YOSHIO SAMEZAWA
30 DE MARZO DE 2009
DIRECCIÓN: 9, KANDATSUKASA-CO 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKIO-TO
NOMBRE: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
PRESIDENTE: TARO IWAMOTO, SELLO

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
NÚMERO DE REGISTRO 212/2009
LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE NOBUKO INAMOTO, AGENTE DE YOSHIO SAMEZAWA, HA AFIRMADO EN MI PRESENCIA HABER RECONOCIDO FIRMAR EL PODER ADJUNTO EN SU CALIDAD DE DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INTELECTUAL A NOMBRE DE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO, LTD, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DEL JAPÓN, CON DOMICILIO EN 9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKIO-TO, JAPÓN Y QUE DICHO YOSHIO SAMEZAWA SE ENCUENTRA DEBIDAMENTE AUTORIZADO PARA FIRMAR EL DOCUMENTO A NOMBRE DE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
EN LA OFICINA DE KOICHIRO SHIGEYOSI, OSAKA, JAPÓN EL 6 DE ABRIL DE 2009.

FIRMADO: KOICHIRO SHIGEYOSI
NOTARIO ADJUNTO A LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

C/O SAWANOTSURU BUILDING
1-2, HIRANOMACHI 2-CHOME



SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA, NOTARIO,
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

2. ha sido firmado por KOICHIRO SHIGEYOSHI
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA
4. y lleva el sello/estampilla de KOICHIRO SHIGEYOSHI, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en OSAKA
6. el 9 de abril de 2009
7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
8. No. 2038
9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
10. Firma: NORIKO KAWAHITO, A NOMBRE DEL MINISTRO DE ASUNTOS EXTERIORES

COLO-14055-841-002-7

ECN\ECN\ID-148459\WPCL002G

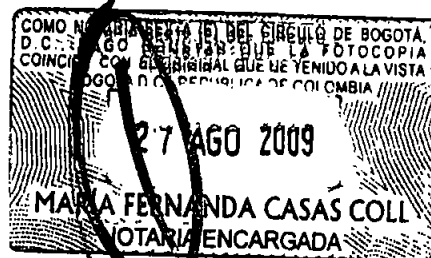
Bogotá, 22 de abril de 2009.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

904067

Eduardo Calado
TRADUCTOR OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. 541 FEBRERO DE 1976Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 ABR 23 P 12:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

P A T E N T S

55 555806.2
(2007-01) 14
167/09

CESION

El (los) suscrito (s)

en consideración al pago de la suma de
(.....), que he(mos)
recibido, por el presente documento cedo
(cedemos) a

una compañía constituida de conformidad con las
leyes de

con oficinas en

todos los derechos y títulos sobre la invención
denominada

EL CESIONARIO firma también el presente y
declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy

en

ASSIGNMENT

The undersigned

Yoichi YABUUCHI and Kounori KOTOSAI

in consideration of the sum of US\$10.00-
(.....), the receipt of which
is hereby acknowledged, by these presents do sell,
assign and transfer unto

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

a corporation organized under the laws of
Japan

having a place of business at
9, Kandatsukasa-cho 2-chome,
Chiyoda-ku, TOKYO 101-8535 JAPAN
all rights and title to the invention related to

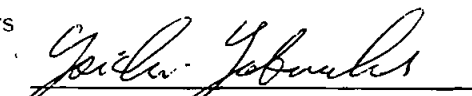
A MEDICAMENT FOR TREATING CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

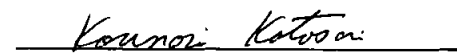
THE ASSIGNEE signs these presents and declares
that accepts the aforesaid assignment

Given and signed this 24th day of August, 2009

in Osaka, Japan

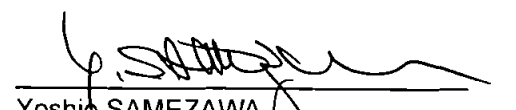
Inventors

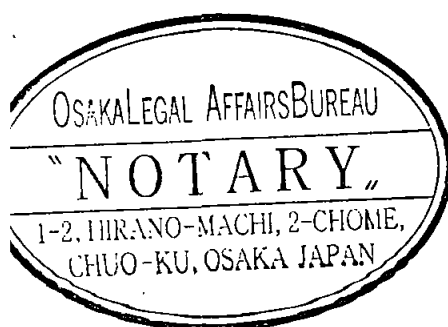

Yoichi YABUUCHI


Kounori KOTOSAI

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Assignee


Yoshio SAMEZAWA
Intellectual Property Department Director





15

役 職 証 明 書

下記の者は当社社員であり、外国工業所有権取得、移転手続きなどに関する委任状・宣誓書・譲渡証書・その他必要とする書類に当社を代表して署名する権限を有していることを証明します。

記

役職：知的財産部 部長

氏名：鯨沢 由夫

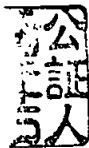
平成21年 8月 24日

住所： 東京都千代田区神田司町二丁目9番地

名称： 大塚製薬株式会社

代表取締役社長 岩本 太郎





1,111,000
16.

CERTIFICATE OF AUTHORIZATION

This is to certify that the below-mentioned person is an employee of our company and is duly authorized to sign any documents, such as power of attorney, declaration, assignment, and any other relevant documents, relating to foreign patent matters as an authorized signing officer for and on behalf of our company.

DESCRIPTION

Title: Intellectual Property Department Director

Name: Yoshio SAMEZAWA

August 24, 2009

Address: 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to

Name: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

President: Taro IWAMOTO (SEAL)



11

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by Koichiro SHIGEYOSHI
3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
7. by the **Ministry of Foreign Affairs**
8. No. **4888**
9. Seal/stamp:



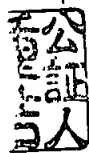
6. **SEP. - 3. 2009**

10. Signature:

Noriko KAWAHITO

Noriko KAWAHITO

For the Minister for Foreign Affairs



登簿平成21年第 555 号



嘱託人 大塚製薬株式会社 知的財産部

部長 鮫澤由夫、藪内洋一及び殊才孝則は、

代理人稲本暢子を通じ当公証人の面前で、別

紙編綴の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱

託人がしたものであることを自認する旨陳述

した。 _____

上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町二丁目9番地に

所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり鮫澤由夫

は同会社の知的財産部部長であり、同会社を代表して本証書

に署名する権限を有することが認められるものである。 _____

よってこれを認証する。 _____

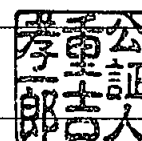
平成21年9月3日 _____

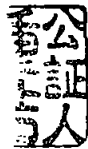
公証人重吉孝一郎役場において。 _____

大阪市中央区平野町2丁目1番2号（沢の鶴ビル内）

大阪法務局所属

公証人 重吉孝一郎





19

NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER: 555 / 2009

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Yoshio SAMEZAWA, Yoichi YABUUCHI and Kounori KOTOSAI, has stated in my very presence that said Yoshio SAMEZAWA, Yoichi YABUUCHI and Kounori KOTOSAI acknowledged themselves to have signed the attached assignment and further that said Yoshio SAMEZAWA signed the document as the Intellectual Property Department Director of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation organized under the laws of Japan having the principal place of business at 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to, Japan and said Yoshio SAMEZAWA is duly authorized to sign the document for and on behalf of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD..

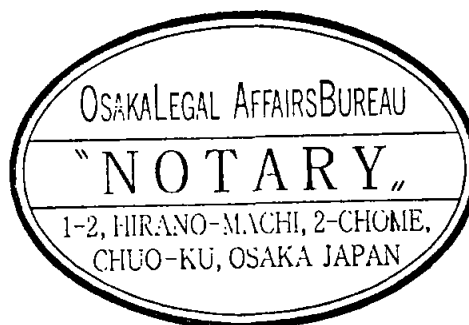
At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
on the 3rd day of September, 2009

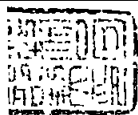
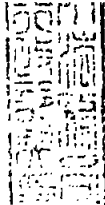
Koichiro SHIGEYOSHI

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan





総 第 3934 号

明 証

大阪法務局所属公証人

重吉孝一郎

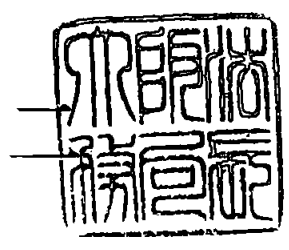
平成21年9月-3日付

平成21年 登簿 第 555 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成21年9月3日
平成 年 月 日

大阪法務局長 白石 研



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date SEP. - 3. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

22

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.17/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

P A T E N T E S

CESIÓN

Los suscritos Yoichi YABUUCHI y Kounori KOTOSAI en contraprestación por el pago de la suma de \$10.00 dólares, el recibo de los cuales por el presente se reconoce, por el presente ceden y transfieren a **Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.**, una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, todos los derechos y títulos sobre la invención denominada: "UN MEDICAMENTO PARA TRATAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA." El Cesionario firma el presente y declara que acepta dicha cesión.

Dado y firmado hoy 24 de agosto de 2009 en Osaka, Japón.

Inventores

Firma Ilegible
Yoichi YABUUCHI

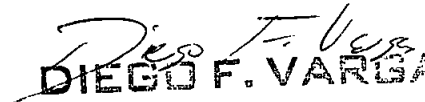
Firma Ilegible
Kounori KOTOSAI

Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd

Cesionario

Firma Ilegible
Yoshio SAMEZAWA
Director del Departamento de Propiedad Intelectual

Anexo en Japonés


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

El presente es para certificar que la persona indicada a continuación es un empleado de nuestra compañía y está debidamente autorizado para firmar toda clase de documentos, tales como poderes, declaraciones, cesiones y otros documentos concernientes a asuntos de patentes extranjeras como funcionario autorizado para firmar a nombre y representación de nuestra compañía.

DESCRIPCIÓN

Cargo: Director del Departamento de Propiedad Intelectual
Nombre: Yoshio SAMEZAWA

24 de agosto de 2009

Dirección: 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio-to
Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.
Presidente: Taro IWAMOTO (SELLO)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

REGISTRO NÚMERO: 555 / 2009

El presente es para certificar que Nobuko INAMOTO, un agente de Yoshio SAMEZAWA, Yoichi YABUUCHI y Kounori KOTOSAI, ha declarado en mi presencia que los mencionados Yoshio SAMEZAWA, Yoichi YABUUCHI y Kounori KOTOSAI han reconocido haber firmado ellos mismos el documento adjunto y adicionalmente que el mencionado Yoshio SAMEZAWA firmó el documento como Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., una sociedad organizada de conformidad con las leyes de Japón y

23

domiciliada en 9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-Ku, Tokio-to, Japón y que el mencionado Yoshio SAMEZAWA está debidamente autorizado para firmar el documento a nombre y en representación de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

En la oficina de Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japón

El 3 de septiembre de 2009

Firma ilegible

Koichiro SHIGEYOSHI

Notario adjunto a la

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

c/o Sawanotsuru Building

1-2 Hiromanchi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

SELLO NOTARIAL

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha SEP. -3.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

(Anexo)

TEXTO EN JAPONÉS


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: JAPÓN
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por Koichiro SHIGEYOSHI
- 3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
- 4. lleva el sello/estampilla de Koichiro SHIGEYOSHI, Nótario Público

Certificado

- 5. en Osaka
- 6. SEP. -3 de 2009
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. No. 4888
- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



Firma Ilegible

Noriko KAWAHITO

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-158312\WPCL002H\COLO 14055-841-004-3

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 SET 22 A 8:13

956566

Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

COPIA DE LA ORIGINAL EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
AS FUNCIONES INDICADAS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/111662 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/10 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)Tokushima, 7710192 (JP). KOTOSAI, Kounori [JP/JP];
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 463-10,
Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima,
7710192 (JP).

(21) International Application Number:

PCT/JP2008/054689

(74) Agents: TANAKA, Mitsuo et al.; AOYAMA & PART-
NERS, IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Os-
aka-shi, Osaka 5400001 (JP).

(22) International Filing Date: 7 March 2008 (07.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2007-059664 9 March 2007 (09.03.2007) JP

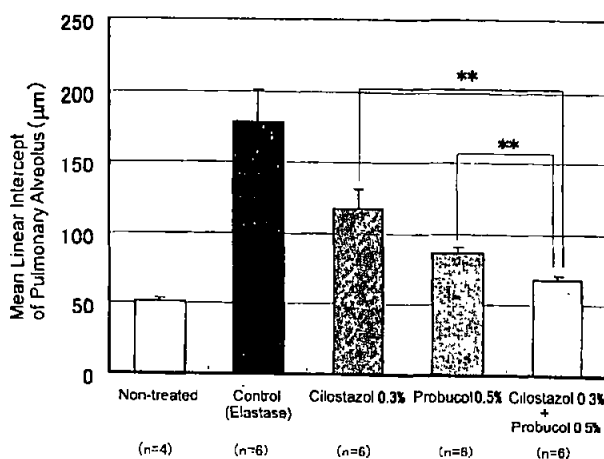
(71) Applicant (for all designated States except US): OTSUKA
PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 9, Kandat-
sukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535 (JP).

(72) Inventors; and

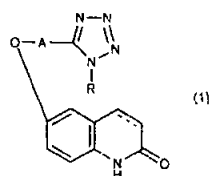
(75) Inventors/Applicants (for US only): YABUCHI,
Yoichi [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.,
LTD., 463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi,(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BI, BR, BW, BY, BZ, CA,
CI, 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, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: A MEDICAMENT FOR TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE



Mean ± Standard Deviation, ** p<0.01 (Dunnett Test)

(57) Abstract: The invention relates to a
medicament for treating chronic obstructive
pulmonary disease comprising as active ingredients
a carbostyryl derivative of formula (1): wherein A is
a lower alkylene group, R is a cycloalkyl group, the
bonding between 3- and 4-positions of the carbostyryl
skeleton is a single bond or a double bond, or a salt
thereof; and probuocol.

WO 2008/111662 A1

ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

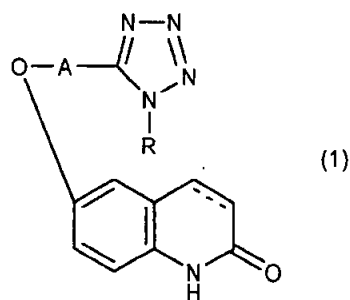
DESCRIPTION

A MEDICAMENT FOR TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

5

Technical Field

The invention relates to a medicament for treating chronic obstructive pulmonary disease, particularly a medicament for treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comprising as active ingredients a carbostyryl derivative of formula (1):



wherein A is a lower alkylene group, R is a cycloalkyl group, the bonding between 3- and 4-positions of the carbostyryl skeleton is a single bond or a double bond, or a salt thereof; and probucol.

15

Background Art

The carbostyryl derivatives of formula (1) or salts thereof and the process for the preparation thereof are disclosed in JP-63-20235-B and JP-55-35019-A. And it is

20

known that the compounds have platelet aggregation inhibition action, phosphodiesterase (PDE) inhibition action, antiulcer, hypotensive action and antiphlogistic action, and are useful as an antithrombotic agent, a drug
5 for improving cerebral circulation, an antiinflammatory agent, an antiulcer drug, an antihypertensive drug, an antiasthmatic drug, a phosphodiesterase inhibitor, etc. In addition, it is known that the compounds are also useful as a medicament for treating allergic disease (JP-5-320050-A).
10 Furthermore, the compounds are also known as a medicament for treating COPD (JP-10-175864-A).

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is currently the fourth most common cause of death in America, which follows heart failure, cerebral infarction, and
15 cancer. COPD tends to increase in the world in spite of the fact that the other diseases are decreasing, and additionally the number of the potential patients of COPD is large. Thus, it is foreseeable that the number will be increasing more and more from this time forward. The
20 causes of COPD include abnormal inflammatory response due to smoking, adverse gas such as polluted air, or adverse microparticle, and thus COPD is a disease characterized by a progressive airflow limitation in connection with chronic obstructive bronchitis and emphysema.

25 Now, bronchodilators such as an anticholinergic agent

and a $\beta 2$ receptor agonist are clinically used as a medicament for treating COPD, however, the medicaments are not beyond palliative therapy and thus not basic medicaments for treating COPD. In addition, the anti-inflammatory agent usually used in acute exacerbation is a steroid drug, however, the utility thereof has not been satisfactorily studied yet.

The invasion in inflammatory cells of lung is one of main factors in chronic inflammation of COPD, and additionally oxidative stress caused by inflammatory cells, pulmonary cells impaired with inflammatory cells, or disorder material itself also relate to the chronic inflammation. Therefore, it is expectable that the control of the abnormal oxidative stress caused in inflammatory site will suppress the chronic inflammation and thus a new medicament preventing the pathologic progress will be developed. In addition, in a lung which is inflammatory site of COPD, it is known that elastase released from neutrophil which intrudes into pulmonary alveolus highly relates to the onset of emphysema, and it is also known that neutrophil elastase in blood is inactivated with $\alpha 1$ -antitrypsin ($\alpha 1$ -AT). Therefore, with such oxidative stress, $\alpha 1$ -AT is oxidized to be inactivated, and thereby neutrophil elastase is not inactivated to give rise to tissue disorder. Thus, it is thought that a medicament for controlling such

oxidative stress will prevent the pathologic progress.

As a pathologic model animal of COPD, an animal that suffers from emphysema by making the animal exposed to smoke of cigarettes for long period or by administering a variety of protease such as pig pancreas elastase (PPE) and human neutrophil elastase intratracheally, and an animal that suffers from emphysema via pulmonary disorder/inflammation by stimulating it with a variety of chemical materials such as LPS, cadmium chloride, nitrogen dioxide, ozone, and inorganic dust are disclosed. In addition, spontaneously malformed mice that is easy to suffer from emphysema such as Tight Skin (Tsk+/-) and Pallid (C57BL/6J pa+/pa+), or gene-manipulated mice such as Transgenic and Gene Targeting are also used.

15

Disclosure of Invention

Thus, although some medicaments for treating COPD are clinically used as mentioned above, a more effective medicament for treating COPD is still desired since the current medicaments are not beyond palliative therapy.

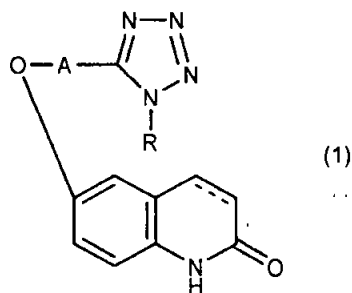
20

The present inventors have intensively studied a new medicament for treating COPD, and have found that a combination or a drug combination of a carbostyryl derivative of the above formula (1), especially 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]3,4-dihydrocarbostyryl

25

(cilostazol) or a salt thereof, and probucol exhibits an excellent synergistic action for treating COPD. Especially, the combination also has some actions that can decrease the side effects of each medicament, depress an attack as the administration of steroid is required, improve the condition of COPD potently, and decrease the dose of a steroid for systemic administration. In addition, the combination or drug combination can be administered for long period thanks to its fast action and low toxicity. In addition, it is already known that cilostazol exhibits a bronchodilating action, and hence it is thought that this action can effectively act on improving the condition of COPD in the treatment with the combination or drug combination. The present invention is a useful medicament for treating COPD from the viewpoint of the safe treatment.

The present invention provides a medicament for treating chronic obstructive pulmonary disease comprising a carbostyryl derivative of the general formula:



wherein A is a lower alkylene group, R is a cycloalkyl group, the bonding between 3- and 4-positions of the

carbostyryl skeleton is a single bond or a double bond,
or a salt thereof, and probucol as active ingredients.

The present invention also provides a medicament for
treating chronic obstructive pulmonary disease comprising
5 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]3,4-
dihydrocarbostyryl (cilostazol) or a salt thereof, and
probucol as active ingredients.

The present invention also provides a composition for
treating chronic obstructive pulmonary disease comprising
10 the above-mentioned ingredients.

The present invention also provides use of the
carbostyryl derivative or a salt thereof as mentioned above,
and probucol in preparation of a medicament for treating
chronic obstructive pulmonary disease.

15 The present invention also provides a method for
treating chronic obstructive pulmonary disease which
comprises administering an effective amount of the
carbostyryl derivative or a salt thereof as mentioned above,
and probucol to a patient in need of such treatment.

20 According to the present invention, it is potently
effective against COPD to use a carbostyryl derivative (1),
especially 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-
dihydrocarbostyryl, or a salt thereof, together with
probucol.

Brief Description of Drawings

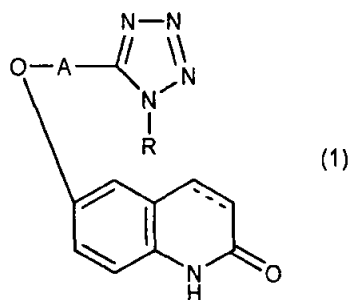
Fig.1 shows the combination effect affecting the gauge of pulmonary alveolus using COPD model mice treated with elastase.

5

Best Mode for Carrying Out the Invention

The carbostyryl derivative which is comprised as an ingredient of the drug combination or used in the combination use is a tetrazolylalkoxy-dihydrocarbostyryl derivative of the formula:

10



wherein

A is a lower alkylene group, R is a cycloalkyl group, the bonding between 3- and 4-positions of the carbostyryl skeleton is a single bond or a double bond,

15

or a salt thereof.

In the above formula (1), the cycloalkyl group includes C₃-C₈ cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. Preferred cycloalkyl group is cyclohexyl. The lower alkylene group includes C₁-C₆ alkylene groups such as

20

methylene, ethylene, propylene, tetramethylene, butylene, and pentylene, among which preferred one is tetramethylene.

Preferable carbostyryl derivative is 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, which has been put on the market in the trade name of cilostazol as an antiplatelet agent.

The carbostyryl derivative (1) can be easily converted to a salt thereof by getting it treated with a pharmaceutically acceptable acid. The acid includes, for example, inorganic acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and hydrobromic acid; and organic acids such as oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, and benzoic acid.

These carbostyryl derivatives (1) and salts thereof and processes for preparation thereof are disclosed in JP-55-35019-A (relevant to U.S. Patent 4,277,479).

The other active ingredient, Probucol is a compound having a chemical name of 4,4'-isopropylidenedithiobis[2,6-di-tert-butylphenol], and has already been put on the market as an anti-hyperlipidemic agent. It is also known that this compound has an activity inhibiting the production of oxidized LDL (low-density lipoprotein) (cf. J. Clin. Invest., 77, p.641, 1986)

These active ingredients, a carbostyryl derivative (1)

and probucol may be administered together or separately, at the same time or different time. These ingredients may usually be used in a conventional pharmaceutical formulation. Then, these ingredients may be prepared in a single dosage form or in separate dosage forms.

The dose of these active ingredients is not limited to a specific range. The carbostyryl derivatives (1) or a salt thereof may be used in an amount of 50 to 200 mg/day per an adult (50 kg of body weight), which is administered once a day or two to several times per day. Probucol may be used in an amount of 100 to 1000 mg/day per an adult (50 kg of body weight), which may be administered once a day, but may preferably be administered two to several times per day. When these ingredients are prepared in a single dosage form, they are incorporated in a ratio of 0.25 to 10 parts by weight of probucol per 1 part by weight of the carbostyryl derivative (1) or a salt thereof. And, the drug combination may include the sum of the ingredients in 0.1 - 70 % (w/w) per the preparation, but not limited thereto.

The each dosage form used for the drug combination or the combination in the present invention includes, for example, the dosage forms exemplified in JP-10-175864-A, and typically an oral solid dosage form such as tablets and capsules, an oral liquid dosage form such as syrups and

elixirs, a parenteral dosage form such as injections, and an inhalant.

The preparations of the invention such as tablets, capsules, liquid for oral administration may be prepared by a conventional method. The tablets may be prepared by mixing the active ingredient(s) with conventional pharmaceutical carriers such as gelatin, starches, lactose, magnesium stearate, talc, gum arabic, and the like. The capsules may be prepared by mixing the active ingredient(s) with inert pharmaceutical fillers or diluents and filling hard gelatin capsules or soft capsules with the mixture. The oral liquid preparations such as syrups or elixirs are prepared by mixing the active ingredient(s) with sweetening agents (e.g. sucrose), preservatives (e.g. methylparaben, propylparaben), colorants, flavors, and the like. The preparations for parenteral administration may also be prepared by a conventional method, for example, by dissolving the active ingredient(s) of the present invention in a sterilized aqueous carrier, preferably water or a saline solution. Preferred liquid preparation suitable for parenteral administration is prepared by dissolving the daily dose of the active ingredients as mentioned above in water and an organic solvent and further in a polyethylene glycol having a molecular weight of 300 to 5000, in which preferably a lubricant such as sodium

carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-
pyrrolidone, and polyvinyl alcohol is incorporated.
Preferably, the above liquid preparations may further
comprise a disinfectant (e.g. benzyl alcohol, phenol,
5 thimerosal), a fungicide, and further optionally an
isotonic agent (e.g. sucrose, sodium chloride), a topical
anesthetic, a stabilizer, a buffer, and the like. In view
of keeping stability, the preparation for parenteral
administration may be put in capsules, followed by removing
10 the aqueous medium by a conventional lyophilizing technique.
The preparation can be recovered into a liquid preparation
by dissolving in an aqueous medium when used. The
inhalants may be prepared by a conventional method. That
is, the inhalants may be prepared by getting an active
15 compound to a powder or liquid state, mixing it into
propellants and/or carriers for inhalant, and charging an
appropriate vaporizer with the mixture. Ordinarily, a
mechanical powder vaporizer can be used when the active
compound is a powder, and a vaporizer such as a nebulizer
20 can be used when the compound is a liquid. In addition,
the inhalant may optionally comprise a surfactant, an oil,
a flavor, a cyclodextrin or a derivative thereof which has
been used when necessary.

The examples of the above-mentioned additive agents
25 include, but not limited thereto, what JP-10-175864-A

discloses.

Example

Combination effect of cilostazol/probucol for pulmonary
 5 disorder in C57BL/6J mouse treated with elastase produced
 from human neutrophil.

Method of experiment

Animals: female C57BL/6J mice (5 weeks old) which were
 purchased from Charles River Laboratories Japan, Inc. were
 10 used.

Group composition: the following 5 groups.

Non-treated (normal control) group: n = 4

Elastase-treated group (control group): n = 6

Elastase-treated, 0.3% cilostazol-administrated group: n =
 15 6

Elastase-treated, 0.5% probucol-administrated group: n = 6

Elastase-treated, (0.3% cilostazol + 0.5% probucol)-
 administrated group: n = 6

Female C57BL/6J mice (5 weeks old) were divided into
 20 the given groups by a stratified randomization (using an
 SAS software, R 8.1) based on each body weight on the
 starting day of administration. Shortly after the group
 division, a MF feed was given to the non-treated group and
 the control group, and a mixed feed in which cilostazol
 25 or/and probucol was added in the given ratio was given to

the medicament(s)-treated groups, in free feeding. On 7th day after the administration started, elastase produced from human neutrophil (Elastin Products Co.Inc.) was intratracheally administered in a dose of 20 U/50 μ L to
5 pentobarbital-anesthetized mice from their larynges using a sprayer (Penn-Century Inc.). Three weeks after the elastase administration, the animals were sacrificed by bleeding from abdominal venae-cavae under ether anesthesia, and then lungs thereof were extirpated, which were
10 perfusion-fixed with 10% neutral formalin buffer solution. The pulmonary tissue fixed with formalin was paraffin-embedded, sliced, and stained with Masson Trichrome staining and HE staining in the Biopathology institute Co.,Ltd. The evaluation of the pathological tissue was
15 carried out based on the mean linear intercept of pulmonary alveolus thereof which is an objective indicator of pulmonary alveolus disorder (M.S.Dunnill, Torax (1962), 17, 320).

Statistical Analysis

20 The following groups were statistically analyzed in order to study about the effect of the single-administration and combination-administration of the medicament(s).

- 1) Elastase-treated group (control group)
- 25 2) 0.3% Cilostazol-administrated group

3) 0.5% Probucol-administrated group

4) (0.3% Cilostazol + 0.5% probucol)-administrated group

In order to evaluate the combination effect, Two-Way Analysis of Variance was carried out between the elastase-treated group, and the cilostazol-administrated group, the probucol-administrated group or the combination administrated group to test each interaction.

Dunnett tests of the cilostazol-administrated group and the probucol-administrated group against the elastase-treated group were carried out. In addition, Dunnett tests of the cilostazol-administrated group and the probucol-administrated group against the combination-administrated group were also carried out.

All tests were done by two-sided test with significant level of 5%. The test was carried out using a SAS software (SAS Institute Japan, R 8.1).

Results

Combination effect affecting mean linear intercept of pulmonary alveolus in elastase-treated model mouse of COPD.

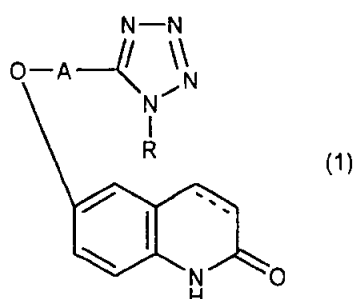
All the results of 0.3% cilostazol-administrated group ($116.9 \pm 14.3 \mu\text{m}$), 0.5% probucol-administrated group ($86.2 \pm 4.8 \mu\text{m}$), and (0.3% cilostazol + 0.5% probucol)-administrated group ($67.5 \pm 3.7 \mu\text{m}$) exhibited significant inhibitory-effects against that of the elastase-treated group (control group, $178.8 \pm 22.4 \mu\text{m}$) (mean $\pm$ standard

deviation, $P < 0.01$), and furthermore the result of the combination-administrated group exhibited significant meliorating-effect to reach the same level as the non-treated (normal control) group ($51.4 \pm 1.9 \mu\text{m}$).

5 In the comparison between each single-administration and the combination-administration, the combination-administration exhibited more significant decreasing-effect of the mean linear intercept of pulmonary alveolus than the single-administration of either 0.5% probucol-administrated
10 group or 0.3% cilostazol-administrated group did (Fig. 1).

CLAIMS

1. A medicament for treating chronic obstructive pulmonary disease comprising a carbostyryl derivative of the formula:



wherein

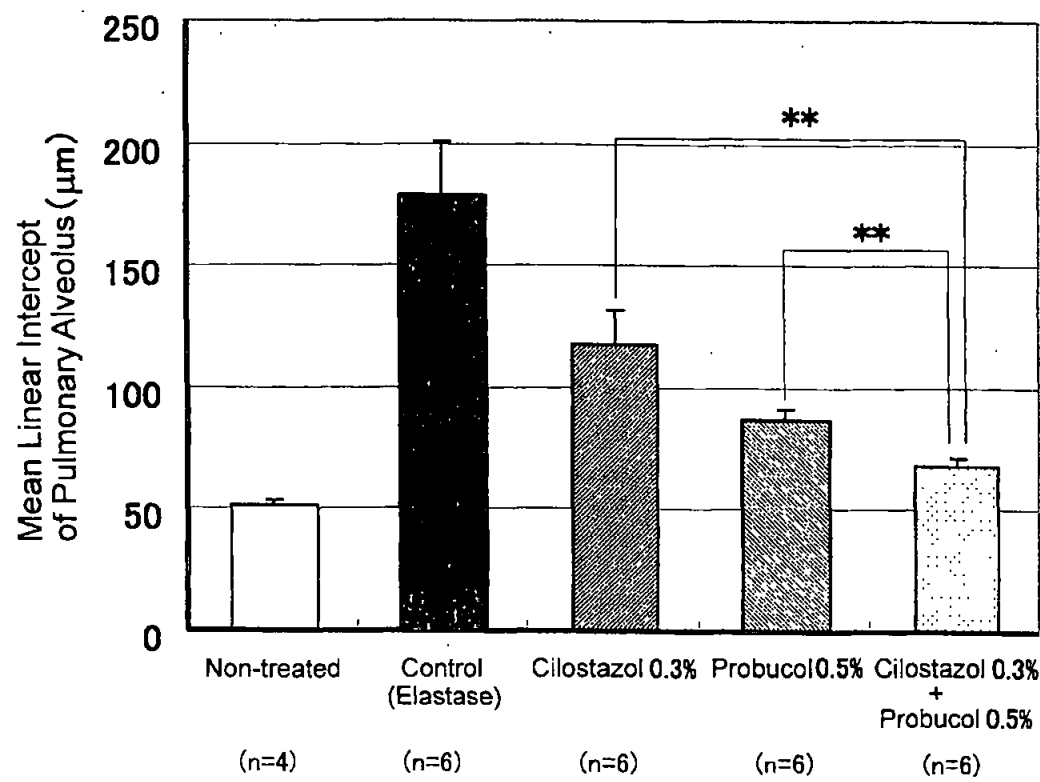
A is a lower alkylene group, R is a cycloalkyl group, the bonding between 3- and 4-positions of the carbostyryl skeleton is a single bond or a double bond, or a salt thereof, and probucol as active ingredients.

2. The medicament of claim 1 wherein the carbostyryl derivative is 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl or a salt thereof.

3. Use of the carbostyryl derivative or a salt thereof as set forth in claim 1 or 2, and probucol in preparation of a medicament for treating chronic obstructive pulmonary disease.

1/1

Fig. 1



Mean ± Standard Deviation , ** : p<0.01 (Dunnett Test)

UN MEDICAMENTO PARA TRATAR ENFERMEDAD PULMONAR

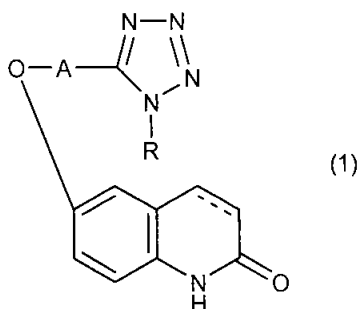
OBSTRUCTIVA CRÓNICA

CAMPO TÉCNICO

5

La invención se refiere a un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en particular un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que comprende como ingredientes activos un derivado de carboestirilo de la fórmula (1):

10



15

en donde A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble,

o una de sus sales; y probucol.

20

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Los derivados de carboestirilo de la fórmula (1) o sus sales y el proceso para la preparación de ellos se describen en los documentos JP-63-20235-B y JP-55-35019-A. Y se sabe que los compuestos tienen una acción

25 inhibidora de la agregación de plaquetas, acción inhibidora de la fosfodiesterasa (PDE), acción antiúlceras, hipotensiva y antiflogística, y son de utilidad como un agente antitrombótico, un fármaco para mejorar la circulación cerebral, un agente antiinflamatorio, un fármaco antiúlceras, un fármaco

antihipertensivo, un fármaco antiasmático, un inhibidor de la fosfodiesterasa, etc. Además, se sabe que los compuestos también son de utilidad como un medicamento para tratar enfermedad alérgica (documento JP-5-320050-A). Por otra parte, los compuestos también son conocidos como un medicamento
5 para tratar EPOC (documento JP-10-175864-A).

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es actualmente la cuarta causa de muerte más común en América, después de insuficiencia cardíaca, infarto cerebral y cáncer. La EPOC tiende a aumentar en el mundo a pesar de que las otras enfermedades se reducen, y además, la
10 cantidad de pacientes potenciales de EPOC es grande. Así, se prevé que la cantidad aumente más y más de ahora en más. Las causas de EPOC incluyen respuesta inflamatoria anormal debida al tabaquismo, gas adverso como aire contaminado o micropartículas adversas y, por ende, la EPOC es una enfermedad caracterizada por una limitación progresiva de la corriente de aire
15 en conexión con bronquitis obstructiva crónica y enfisema.

Ahora, los broncodilatadores tales como un agente anticolinérgico y un agonista del receptor $\beta 2$ se usan clínicamente como un medicamento para tratar EPOC, sin embargo, los medicamentos no están más allá de una terapia paliativa y, así, no son medicamentos básicos para
20 tratar EPOC. Además, el agente antiinflamatorio usualmente utilizado en la exacerbación aguda es un fármaco esteroide, sin embargo, su utilidad no ha sido satisfactoriamente estudiada hasta ahora.

La invasión en células inflamatorias del pulmón es uno de los principales factores en inflamación crónica de EPOC, y adicionalmente el
25 estrés oxidativo causado por las células inflamatorias, células pulmonares alteradas con células inflamatorias o material de trastorno en sí también se refieren a la inflamación crónica. En consecuencia, se espera que el control del estrés oxidativo anormal causado en el sitio de la inflamación suprima la

inflamación crónica y, así, se desarrollará un nuevo medicamento que evita el progreso patológico. Además, en un pulmón que es un sitio inflamatorio de la EPOC, se sabe que la elastasa liberada del neutrófilo que se mete en el alvéolo pulmonar se refiere en gran medida al inicio del enfisema, y también se sabe que la elastasa neutrófila en sangre se inactiva con $\alpha 1$ -antitripsina ($\alpha 1$ -AT). En consecuencia, con un estrés oxidativo de este tipo, $\alpha 1$ -AT se oxida para ser inactivado, y así la elastasa neutrófila no se inactiva para dar origen a un trastorno tisular. En consecuencia, se cree que un medicamento para controlar un estrés oxidativo de este tipo va a evitar el progreso patológico.

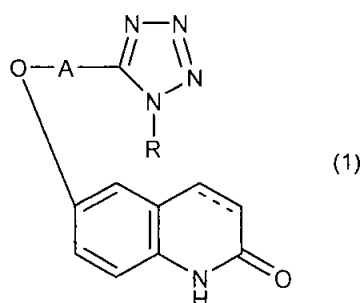
Como un modelo animal patológico de EPOC, se revelan un animal que sufre de enfisema al exponer al animal al humo de cigarrillos durante un período prolongado o al administrar una variedad de proteasa como elastasa de páncreas de cerdo (PPE) y elastasa neutrófila humana por vía intratraqueal, y un animal que sufre de enfisema por vía de trastorno/inflamación pulmonar al estimularlo con una variedad de materiales químicos tales como LPS, cloruro de cadmio, dióxido de nitrógeno, ozono y polvo inorgánico. Además, también se usan ratones espontáneamente malformados que padecen con facilidad de enfisema tales como Tight Skin (Tsk+/-) y Pallid (C57BL/6J pa+/pa+), o ratones manipulados genéticamente tales como transgénicos y de direccionamiento génico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Así, a pesar de que algunos medicamentos para tratar EPOC se usan clínicamente como se mencionó con anterioridad, todavía se desea un medicamento más efectivo para tratar EPOC dado que los medicamentos corrientes no están más allá de una terapia paliativa.

Los presentes inventores han estudiado intensivamente un nuevo medicamento para tratar EPOC, y hallaron que una combinación o una combinación farmacológica de un derivado de carboestirilo de la fórmula anterior (1), en especial 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una de sus sales, y probucol exhibe una excelente acción sinérgica para tratar EPOC. En especial, la combinación también tiene algunas acciones que puede reducir los efectos colaterales de cada medicamento, suprimir un ataque cuando se requiere la administración de esteroide, mejorar la condición de EPOC potentemente y reducir la dosis de un esteroide para administración sistémica. Además, la combinación o la combinación farmacológica se pueden administrar durante un período prolongado gracias a su rápida acción y baja toxicidad. Además, ya se sabe que el cilostazol exhibe una acción broncodilatadora y, por ende, se cree que esta acción puede actuar efectivamente sobre la mejora de la condición de EPOC en el tratamiento con la combinación o combinación farmacológica. La presente invención es un medicamento útil para tratar EPOC desde el punto de vista de un tratamiento seguro.

La presente invención provee un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende un derivado de carboestirilo la fórmula general:



25

en donde A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble,

o una de sus sales, y probucol como ingredientes activos.

La presente invención también provee un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]3,4-dihidrocarboestirilo (cilostazol) o una de
5 sus sales, y probucol como ingredientes activos.

La presente invención también provee una composición para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende los ingredientes antes mencionados.

La presente invención también provee el uso del derivado de
10 carboestirilo o una de sus sales tal como se mencionó con anterioridad, y probucol en la preparación de un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presente invención también provee un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende administrar una
15 cantidad efectiva del derivado de carboestirilo o una de sus sales como se mencionó con anterioridad, y probucol a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

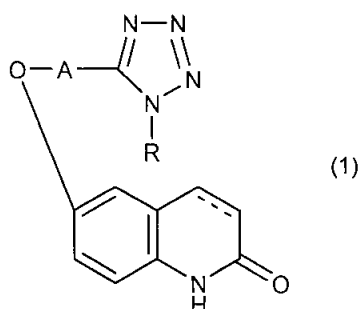
De acuerdo con la presente invención, es potentemente efectivo contra EPOC usar un derivado de carboestirilo (1), en especial 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo, o una de sus sales,
20 junto con probucol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra el efecto de la combinación que afecta la extensión del alvéolo pulmonar al usar ratones del modelo de EPOC tratados con elastasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El derivado de carboestirilo que está comprendido como un ingrediente de la combinación farmacológica o que se emplea en el uso combinado es un derivado de tetrazolilalcoxi-dihidrocarboestirilo de la fórmula:



en donde

A es un grupo alquileno inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una de sus sales.

En la fórmula anterior (1), el grupo cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo C_3-C_8 tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El grupo cicloalquilo preferido es ciclohexilo. El grupo alquileno inferior incluye grupos alquileno C_1-C_6 tales como metileno, etileno, propileno, tetrametileno, butileno y pentileno, entre los que se prefiere tetrametileno.

El derivado preferido de carboestirilo es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo, que se lanzó al mercado con la marca registrada de cilostazol como un agente antiplaquetario.

El derivado de carboestirilo (1) se puede convertir fácilmente en una de sus sales tratándolo con un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido benzoico.

Estos derivados de carboestirilo (1) y sus sales y procesos para su preparación se revelan en el documento JP-55-35019-A (relevante para la patente U. S. 4,277,479).

El otro ingrediente activo, probucol, es un compuesto que tiene un nombre químico de 4,4'-isopropilidenditiobis[2,6-di-ter-butilfenol], y ya se lanzó al mercado como un agente antihiperlipidémico. También se sabe que este compuesto tiene una actividad que inhibe la producción de LDL oxidado (lipoproteína de baja densidad) (comp. J. Clin. Invest., 77, p. 641, 1986).

Estos ingredientes activos, un derivado de carboestirilo (1) y probucol se pueden administrar juntos o separados, en el mismo momento o en momentos diferentes. Estos ingredientes se pueden utilizar usualmente en una formulación farmacéutica convencional. A continuación, estos ingredientes se pueden preparar en una forma de dosificación individual o en formas de dosificación separadas.

La dosis de estos ingredientes activos no está limitada a un rango específico. Los derivados de carboestirilo (1) o una de sus sales se pueden usar en una cantidad de 50 a 200 mg/día por adulto (50 kg de peso corporal), que se administra una vez por día o dos a varias veces por día. Probucol se puede usar en una cantidad de 100 a 1000 mg/día por adulto (50

kg de peso corporal), que se puede administrar una vez por día, pero se puede administrar con preferencia dos a varias veces por día. Cuando estos ingredientes se preparan en una forma de dosificación individual, se incorporan en una relación de 0.25 a 10 partes en peso de probucol por 1
5 parte en peso de derivado de carboestirilo (1) o una de sus sales. Y la combinación farmacológica puede incluir la suma de los ingredientes en el 0.1 – 70% (p/p) por preparación, pero no está limitada a ello.

Cada forma de dosificación usada para la combinación farmacológica o la combinación en la presente invención incluye, por ejemplo,
10 las formas de dosificación ejemplificadas en el documento JP-10-175864-A, y típicamente una forma de dosificación sólida oral tales como comprimidos y cápsulas, una forma de dosificación líquida oral tales como jarabes y elixires, una forma de dosificación parenteral tales como inyecciones, y un inhalante.

Las preparaciones de la invención tales como comprimidos,
15 cápsulas, líquido para administración oral se pueden preparar por medio de un método convencional. Los comprimidos se pueden preparar mezclando el o los ingredientes activos con portadores farmacéuticos convencionales tales como gelatina, almidones, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábica, y similares. Las cápsulas se pueden preparar mezclando el o los
20 ingredientes activos con rellenos farmacéuticos inertes o diluyentes y llenando cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas con la mezcla. Las preparaciones líquidas orales tales como jarabes o elixires se preparan mezclando el o los ingredientes activos con agentes endulzantes (por ejemplo, sacarosa), conservantes (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno),
25 colorantes, saborizantes, y similares. Las preparaciones para administración parenteral también se pueden preparar por medio de un método convencional, por ejemplo, disolviendo el o los ingredientes activos de la presente invención en un portador acuoso esterilizado, con preferencia agua o una solución

fisiológica salina. La preparación líquida apropiada para la administración parenteral se produce disolviendo la dosis diaria de los ingredientes activos como se mencionó con anterioridad en agua y un solvente orgánico y luego en un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 300 a 5000, en donde se
5 incorpora preferentemente un lubricante como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico. Con preferencia, las preparaciones líquidas anteriores también pueden comprender un desinfectante (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol, timerosal), un fungicida y también opcionalmente un agente isotónico (por ejemplo, sacarosa, cloruro de
10 sodio), un anestésico tópico, un estabilizante, un buffer, y similares. A fin de conservar la estabilidad, la preparación para administración parenteral se puede colocar en cápsulas, seguido de eliminación del medio acuoso por medio de una técnica de liofilización convencional. La preparación se puede recuperar en una preparación líquida disolviéndola en un medio acuoso al
15 usar. Los inhalantes se pueden preparar por medio de un método convencional. Es decir, los inhalantes se pueden preparar colocando un compuesto activo en un polvo o estado líquido, mezclándolo en propelentes y/o portadores para inhalantes y cargando un vaporizador apropiado con la mezcla. Comúnmente, se puede usar un vaporizador mecánico de polvos
20 cuando el compuesto activo es un polvo, y un vaporizador como un nebulizador se puede usar cuando el compuesto es un líquido. Además, el inhalante puede comprender opcionalmente un tensioactivo, un aceite, un saborizante, una ciclodextrina o uno de sus derivados que se usó cuando fue necesario.

25 Los ejemplos de los agentes aditivos antes mencionados incluyen, pero sin limitación, lo que describe el documento JP-10-175864-A.

EJEMPLO

Efecto combinado de cilostazol/probucol para trastorno pulmonar en ratón C57BL/6J tratado con elastasa producida de neutrófilo humano

5

Método de experimento

Animales: se usaron ratones hembras C57BL/6J (5 semanas de edad) que se adquirieron de Charles River Laboratories Japan, Inc.

Composición del grupo: los siguientes 5 grupos.

10

Grupo no tratado (control normal): n = 4

Grupo tratado con elastasa (grupo de control): n = 6

Grupo tratado con elastasa, administrado con 0.3% de cilostazol:

n = 6

Grupo tratado con elastasa, administrado con 0.5% de probucol:

15

n = 6

Grupo tratado con elastasa, administrado con (0.3% de cilostazol + 0.5% de probucol): n = 6

20

Se dividieron ratones hembras C57BL/6J (5 semanas de edad) en los grupos dados por aleatorización estratificada (usando un software SAS, R 8.1) en base a cada peso corporal el día inicial de la administración. Brevemente después de la división en grupos, se administró una alimentación MF al grupo no tratado y al grupo de control; y se administró un alimento mixto, al que se había añadido cilostazol y/o probucol en la relación dada, a los grupos tratados con medicamentos, con alimento libre. El séptimo día después de iniciada la administración, se administró intratraquealmente elastasa producida de neutrófilo humano (Elastin Products Co. Inc.) en una dosis de 20 U/50 μ L a ratones anestesiados con pentobarbital en sus laringes usando un pulverizador (Penn-Century Inc.). Tres semanas después de la

25

administración de elastasa, se sacrificaron los animales desangrándolos por la vena cava abdominal bajo anestesia con éter, y luego se extirparon los pulmones que se fijaron por perfusión con solución buffer neutra al 10% de formalina. El tejido pulmonar fijado con formalina se embebió con parafina, se cortó y se tiñó con tintura Masson Trichrome y HE en el Biopathology Institute Co., Ltd. la evaluación del tejido patológico se llevó a cabo en base a la intersección lineal promedio del alvéolo pulmonar que es un indicador objetivo del trastorno del alvéolo pulmonar (M. S. Dunnill, Torax (1962), 17, 320).

10 Análisis estadístico

Los siguientes grupos se analizaron estadísticamente a fin de estudiar acerca del efecto de la única administración y de la administración combinada de medicamentos.

- 1) Grupo trataron con elastasa (grupo de control)
- 15 2) Grupo administrado con 0.3% de cilostazol
- 3) Grupo administrado con 0.5% de probucol
- 4) Grupo administrado con (0.3% de cilostazol + 0.5% de probucol)

A fin de evaluar el efecto combinado, se llevó a cabo un análisis de dos vías de varianza entre el grupo tratado con elastasa y el grupo administrado con cilostazol, el grupo administrado con probucol o el grupo administrado con la combinación para evaluar cada interacción.

Se realizaron las pruebas de Dunnett del grupo administrado con cilostazol y el grupo administrado con probucol contra el grupo tratado con elastasa. Además, también se realizaron las pruebas de Dunnett del grupo administrado con cilostazol y el grupo administrado con probucol contra el grupo administrado con la combinación.

Todas las pruebas se realizaron por ensayo doble con un nivel significativo del 5%. La prueba se realizó usando un software SAS (SAS Institute Japan, R 8.1).

5 Resultados

Efecto combinado que afecta la intersección lineal promedio del alvéolo pulmonar en ratón modelo de EPOC tratado con elastasa.

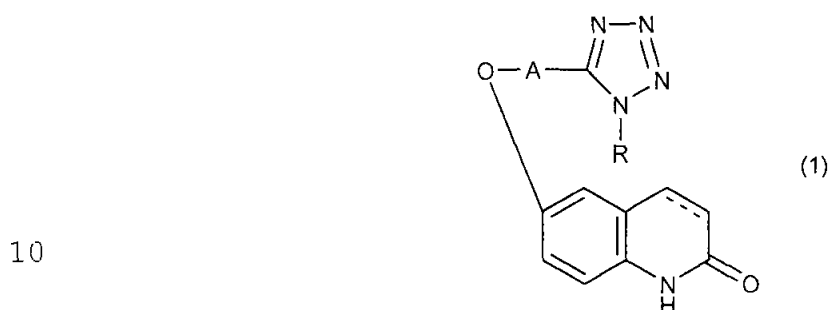
Todos los resultados del grupo administrado con el 0.3% de cilostazol ($116.9 \pm 14.3 \mu\text{m}$), grupo administrado con el 0.5% de probucol (86.2 $\pm$ 4.8 μm) y grupo administrado con el (0.3% de cilostazol + 0.5% de probucol) ($67.5 \pm 3.7 \mu\text{m}$) exhibieron significativos efectos inhibidores contra los del grupo tratado con elastasa (grupo de control, $178.8 \pm 22.4 \mu\text{m}$) (media $\pm$ desviación estándar, $P < 0.01$), y también el resultado del grupo administrado con la combinación exhibió un significativo efecto de mejora para alcanzar el mismo nivel que el grupo no tratado (control normal) ($51.4 \pm 1.9 \mu\text{m}$).

En comparación entre cada administración individual y la administración combinada, la administración combinada exhibió un efecto reductor más significativo de la intersección lineal media del alvéolo pulmonar que la administración individual ya sea del grupo administrado con el 0.5% de probucol o el grupo administrado con el 0.3% de cilostazol (Fig. 1).

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende un derivado de carboestirilo de la fórmula:



en donde A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble, o una de sus sales, y probucol como ingredientes activos.

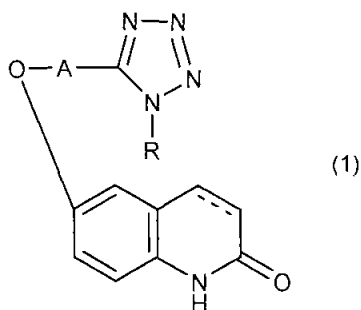
15 2.- El medicamento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el derivado de carboestirilo es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]3,4-dihidrocarboestirilo o una de sus sales.

3.- El uso del derivado de carboestirilo o una de sus sales de las reivindicaciones 1 o 2, y probucol en la preparación de un medicamento para
20 tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4.- Un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende la administración de una cantidad efectiva del derivado de carboestirilo o una de sus sales de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, y probucol a un paciente que necesita de dicho
25 tratamiento.

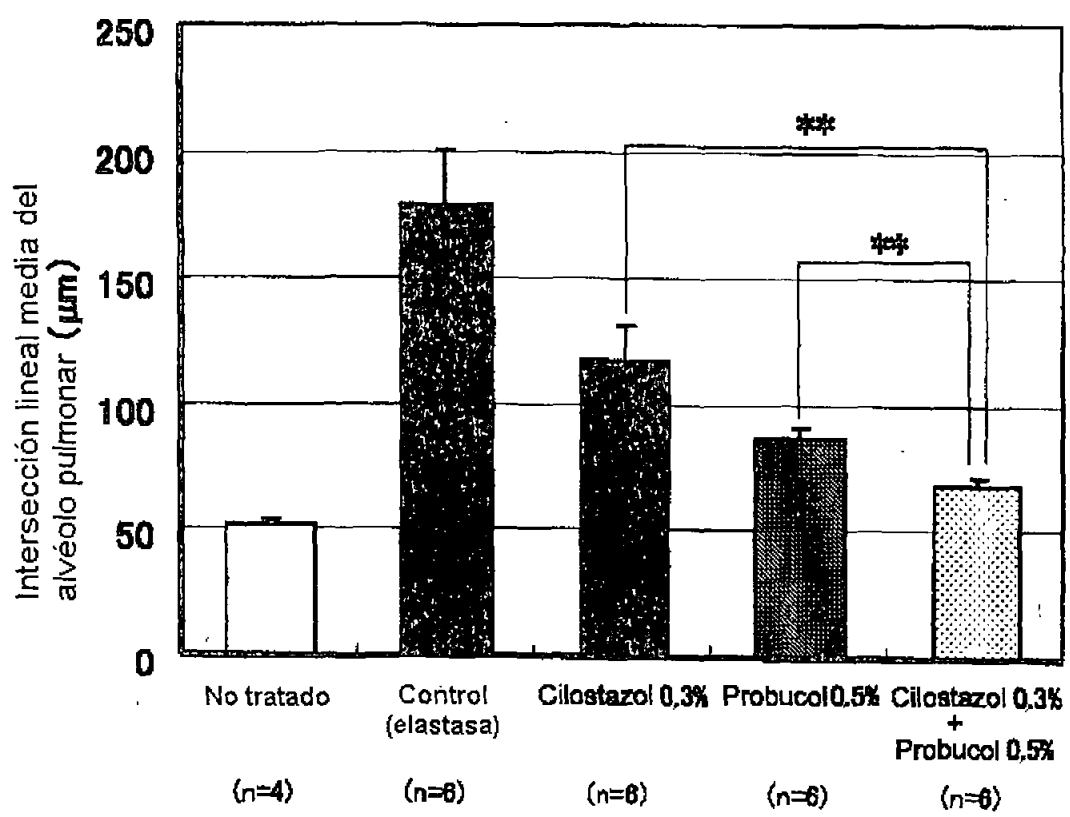
RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a un medicamento para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende como ingredientes
5 activos un derivado de carboestirilo de la fórmula (1):



en donde A es un grupo alquileo inferior, R es un grupo cicloalquilo, el enlace
entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o
un enlace doble, o una de sus sales; y probucol.

Fig. 1



Media $\pm$ desviación estándar, **: 0,01 (prueba de Dunnett)

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/054689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/10 A61K31/4709 A61P11/00

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 A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2007/032557 A (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; HONG KI WHAN [KR]; YOSHIKAWA TOMOHIRO [JP]) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document	1, 2
P, Y	PARK ET AL: "Beneficial synergistic effects of concurrent treatment with cilostazol and probucol against focal cerebral ischemic injury in rats" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1157, 21 June 2007 (2007-06-21), pages 112-120, XP022124926 ISSN: 0006-8993 abstract page 114 - page 117	1, 2
-/--		

☒ 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 document but published on or after the international filing date
- *I* 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
4 June 2008

Date of mailing of the international search report
17/06/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Paul Soto, Raquel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/054689

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEKIYA M ET AL: "Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis" AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNSERS PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 82, no. 2, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 144-147, XP002408964 ISSN: 0002-9149 abstract Pages 146-147: "Discussion"	1,2
A	WO 2005/112914 A (ATHEROGENICS INC [US]; MENG CHARLES Q [US]; SIKORSKI JAMES A [US]) 1 December 2005 (2005-12-01) page 3, lines 8-25 page 6, line 15 - page 10, line 2 page 27, line 21 - page 28, line 30 claims 38,51	1-4
A	WO 99/24400 A (VYREX CORP [US]; HENDLER SHELDON S [US]; SANCHEZ ROBERT A [US]; ZIELIN) 20 May 1999 (1999-05-20) page 7, lines 9-13 page 30, lines 1-27; claim 56	1-4
A	ISHIZAKI TAKESHI ET AL: "Effect of probucol, an oral hypocholesterolaemic agent, on acute tobacco smoke inhalation in rats" CLINICAL SCIENCE (LONDON), vol. 90, no. 6, 1996, pages 517-523, XP009101057 ISSN: 0143-5221 abstract Pages 521-523: "Discussion"	1-4
A	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; April 1992 (1992-04), KISHI Y ET AL: "[Probucol inhibits tobacco smoke-induced decrease in plasma anti-elastase activity and ferroxidase activity in rats]" XP002482797 Database accession no. NLM1405072 abstract & NIHON KY BU SHIKKAN GAKKAI ZASSHI APR 1992, vol. 30, no. 4, April 1992 (1992-04), pages 585-592, ISSN: 0301-1542	1-4
----- -/--		

62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/054689

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 199836 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1998-422304 XP002482796 & JP 10 175864 A (OTSUKA PHARM CO LTD) 30 June 1998 (1998-06-30) cited in the application abstract	1-4

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 4 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 4

Rule 39.1(iv) PCT -- Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/054689

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2008/054689

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007032557 A	22-03-2007	AR 057520 A1 AU 2006289752 A1 CA 2620296 A1	05-12-2007 22-03-2007 22-03-2007
WO 2005112914 A	01-12-2005	NONE	
WO 9924400 A	20-05-1999	AU 1387399 A	31-05-1999
JP 10175864 A	30-06-1998	NONE	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N°

13378

Ref. Expediente N° 09-084944

Por medio de la cual se decide una solicitud de registro marcario

LA DIRECTORA DE SIGNOS DISTINTIVOS (c)

en ejercicio de las facultades que le confiere el artículo 12 del Decreto 3523 de 2009,

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, mediante Formulario Único de Registro radicado el 13 de agosto de 2009, GENERAL MOTORS COLMOTORES S.A. solicitó el registro como marca nominativa del signo TODOTERRENO para distinguir productos comprendidos en la clase 12ª de la Clasificación Internacional de Niza.

SEGUNDO: Que, una vez publicado el extracto correspondiente a la solicitud de registro marcario mencionada en el numeral anterior, con el lleno de los requisitos legalmente establecidos, TODOTERRENO S.A. presentó oposición con el fin de desvirtuar la solicitud de registro marcario de la referencia, con fundamento en la marca TODO TERRENO registrada para la clase 35 internacional, amparando servicios relacionados a los productos aquí solicitados, creándose un riesgo de confusión y asociación.

TERCERO: Que, dentro del término concedido para tal efecto, GENERAL MOTORS COLMOTORES S.A. presentó respuesta a la oposición con fundamento en la diferenciación existente entre los productos y servicios solicitados.

CUARTO: Que, para decidir acerca de la solicitud de registro marcario de la referencia, esta Oficina procederá a realizar el examen de registrabilidad teniendo en cuenta todos los argumentos que hayan sido planteados, así como las pruebas presentadas por las partes. Lo anterior, en atención a lo previsto en los artículos 146, 148 y 150 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Adicionalmente, el estudio del presente trámite administrativo puede comprender asuntos que aparezcan con ocasión de la realización del examen de registrabilidad.

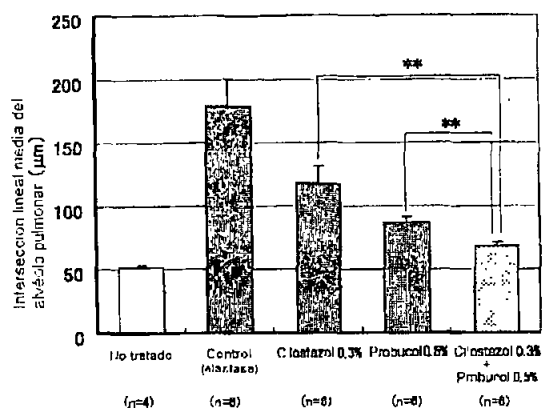
1. Distintividad.

1.1. Norma.

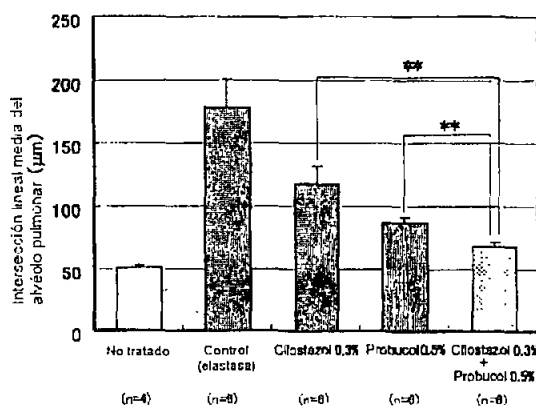
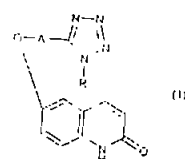
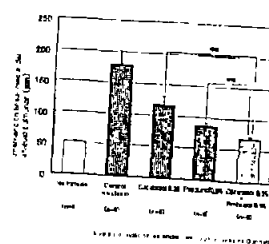
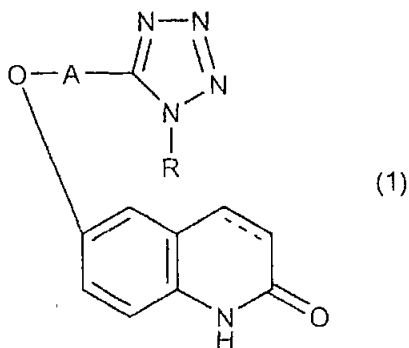
El artículo 135, literal b), de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, señala que no podrán registrarse como marcas los signos que *"carezcan de distintividad"*.

1.2. Concepto.

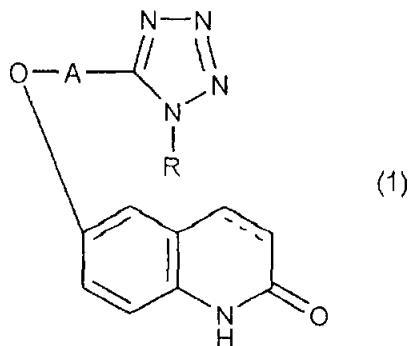
La distintividad es la capacidad que tiene un signo para individualizar, identificar y diferenciar en el mercado los productos o servicios de unos y otros empresarios,



Media ± desviación estándar, **; 0.01 (prueba de Dunnett)



Media ± desviación estándar, **; 0.01 (prueba de Dunnett)



68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107606- -00000-0000

Fecha 2009-10-01 11:21:13 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 68

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 09 - 66,601
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062054387	17854583	07/09/2009	52,455,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 4055-841-004-3

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

Indicación de que se solicita la concesión de una patente

[x]

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

[x]

Descripción de la invención

[x]

Dibujos de ser estos pertinentes

[x]

Comprobante de pago de las tasas establecidas

[x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

Indicación de que se solicita el registro de 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 []

Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado

[]

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

[]

Representación gráfica del esquema trazado

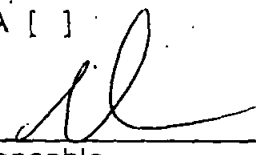
[]

Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fect

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107606- -00000-0000

Fecha: 2009-10-01 11 21:13
Tra 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve 378 FASENACIONALI
Folios: 68

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: Info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 70

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. , LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	9 107606
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/054689
	Fecha inicio fase nacional	09/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9059
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 OCT. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall