

OPS



CSA046872

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-88171

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS METODOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRAL S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C.35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-088171- -00000-0000

Fecha: 2009-08-21 17:29:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ALMIRALL S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Jorge BELETA SUPERVIA San Rafael 54-56, 2º 2ª, 08173 St. Cugat de Vallés, España		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/000782</u> Fecha: <u>31 de enero de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/101591 A1</u> Fecha: <u>28 de agosto de 2008</u>			
6 Título (54) <u>NUEVOS MÉTODOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/439</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>US</u>	<u>21 de febrero de 2007</u>	<u>60/902,843</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-53,285</u>		Fecha: <u>22 de julio de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-53,286</u>		Fecha: <u>22 de julio de 2209</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-54,926</u>		Fecha: <u>27 de julio de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-60,422</u>		Fecha: <u>14 de agosto de 2009</u>

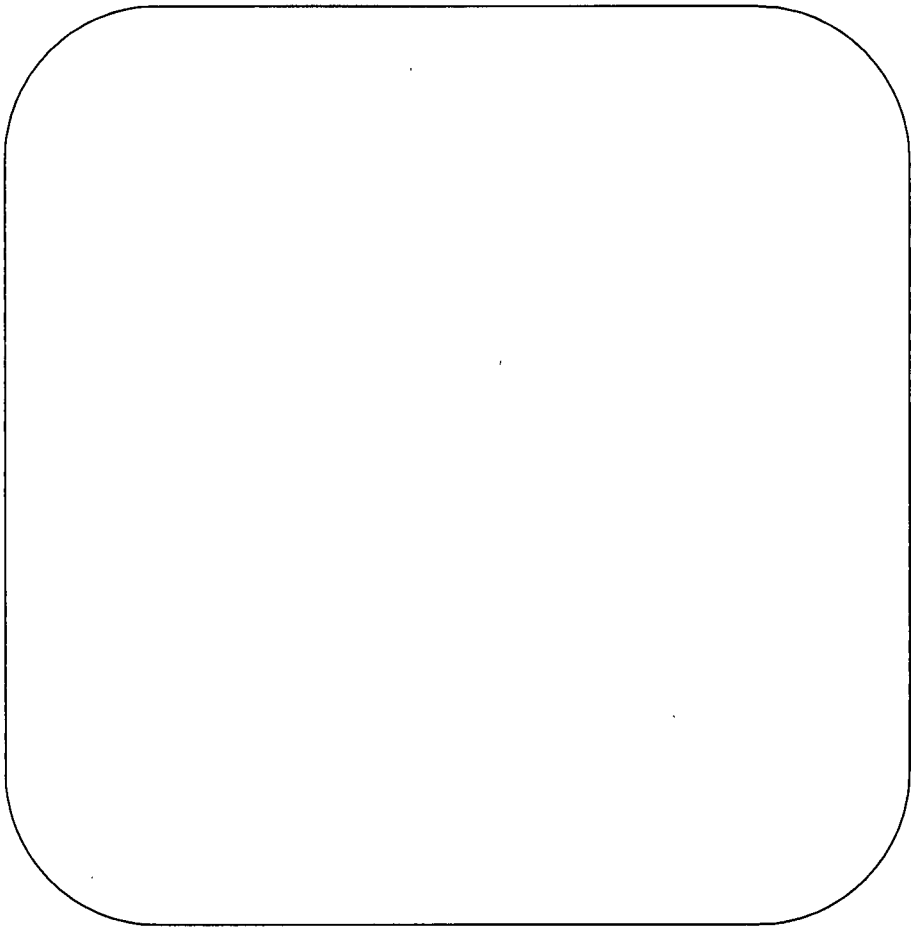
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$200.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor 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 Soler Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/101591 A1

Descripción:

Páginas 13 en el idioma original

Páginas 12 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Copia de la carta presentada ante la Oficina Internacional informando el cambio de nombre de la sociedad solicitante **LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.** por **ALMIRALL, S.A.**

4. ☒ Extracto de publicación.

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

Columbia

5

La que suscribe, ALMIRALL, S.A.

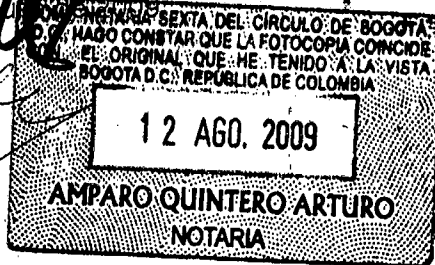
sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, designa a GERMAN MARIN, tpa. 64239; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, 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 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, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que 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, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de estos 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 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.

Firmado en la ciudad de Barcelona, el 21 de

Pío Orviz / Pedro Berga
Apoderados



Legalización Consular

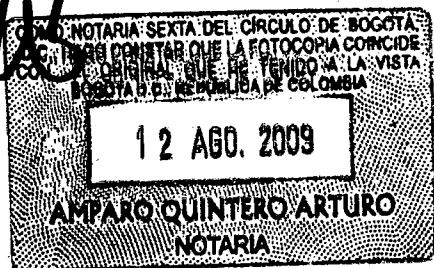
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." antes "LABORATORIOS ALMIRALL, S. A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1299.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 600. -----

En Barcelona, a 27 JUL. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OBRA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO BAJO EL NÚMERO 44149 / 2009 EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA. -----

9J9847788



02/2009



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

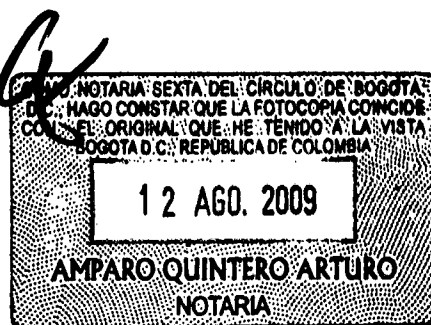
1. País **ESPAÑA**-----
- El presente documento público -----
2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de -- representación y poder, en representación de ALMIRALL, S.A., -- conforme Acta, número 1299/2009, de fecha 27 de julio de 2009.
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
- BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA-----
6. el día 4 de agosto de 2009-----
7. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
- Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -44149/2009-----
9. Sello/timbre: 10. Firma:-----

SELO DE
LEGITIMACIONESFE PÚBLICA
NOTARIAL

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano



6934



Colombia f

USE-ACLIDINIUM-001

Colo-17153-841-002-7

DOCUMENTO DE CESIÓN

Nosotros, los abajo firmantes

Nombre	Apellidos	Domicilio
JORGE	BELETA SUPERVIA	C/ San Rafael 54-56, 2º 2ª, 08173 St. Cugat del Vallés (Barcelona), España

declaramos que hemos cedido a

Laboratorios Almirall, S.A., Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

nuestros derechos de patente, sobre la invención que lleva por título

NUEVOS METODOS

presentada en los **Estados Unidos** en fecha **21 de Febrero de 2007** con el número de solicitud **60/902,843**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente.

El precio de esta cesión es de 1€ (Euro) cuya cantidad por la presente, el cedente otorga el más amplio recibo.

Barcelona, - 3 MAR. 2008

Handwritten signature: J. Beleta Supervia

LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, doy fe: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firma y rúbrica que anteceden, de DON JORGE BELETA SUPERVIA, puestas en nombre propio en este documento. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta, de esta misma fecha y protocolo, número 392. -----

Anotado en mi Libro Indicador del año 2008 , (Sección Segunda) Asiento nº. 161. -

En Barcelona, a - 3 MAR. 2008



- 3 MAR. 2008 SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OSEA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO BAJO EL NÚMERO 21016/2008, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA. -

8G7865485

B

09/2007

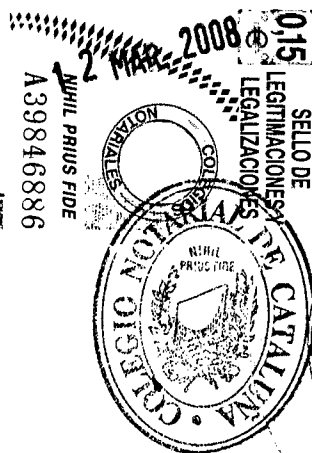
**A P O S T I L L E**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
El presente documento público-----
2. ha sido firmado por D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firma de-
don Jorge Beleta Supervia, en documento de cesión, conforme---
Acta, número 392/2008, de fecha 3 de marzo de 2008.-----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA----- 6. el día 12 de marzo de 2008.-----
7. por DON ANTONI BOSCH I CARRERA, Censor Segundo de la Junta-----
Directiva del Colegio Notarial de Cataluña-----
8. bajo el número: -21016/2008-----
9. Sello/timbre : 10. Firma: 



Antoni Bosch i Carrera
Censor Segundo

9

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 August 2008 (28.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/101591 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/439 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(74) Agents: SRINIVASAN, R., C. et al.; J.A. Kemp & Co.,
14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/000782

(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, 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.

(22) International Filing Date: 31 January 2008 (31.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/902,843 21 February 2007 (21.02.2007) US

(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,
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).

(71) Applicant (for all designated States except US): LABO-
RATORIOS ALMIRAL, S.A. [ES/ES]; Ronda del Gen-
eral Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BELETA SUPER-
VIA, Jorge [ES/ES]; San Rafael, 54-56, 2° 2a, E-08173
Sant Cugat del Valles (ES).

Published:

— with international search report



WO 2008/101591 A1

(54) Title: NOVEL METHODS

(57) Abstract: The invention provides methods of inhalation treatment of a respiratory disease or condition in a patient in need to such treatment without producing in said patient systemic antimuscarinic effects, comprising administering to said patient an effective amount of acclidinium.

NOVEL METHODS

Field of the Invention

- 5 **[0001]** The invention relates to novel methods of anticholinergic therapy, particularly for respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), without causing the class-related adverse effects of antimuscarinic compounds.

10 *Background of the Invention*

- [0002]** Aclidinium (3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octane) is a potent muscarinic receptor antagonist described, e.g., in WO 01/04118, WO 05/115467, WO 05/115466, and WO 05/115462 the contents of which applications are incorporated herein by reference. Aclidinium is a
15 long-acting bronchodilator intended for administration by inhalation for treatment of respiratory diseases, especially asthma and COPD), currently in clinical trials.

- [0003]** Currently available muscarinic receptor antagonists include tiotropium ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(2-hydroxy-2,2-dithienylacetoxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane), ipratropium ([8-methyl-8-(1-methylethyl)- 8-
20 azoniabicyclo[3.2.1] oct-3-yl] 3-hydroxy-2-phenyl-propanoate), and glycopyrrolate ((1,1-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrrol-3-yl) 2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenyl-acetate).

- [0004]** Acetylcholine is a neurotransmitter associated with parasympathetic innervation in the body and also with transmissions in the brain. It helps control the functioning of the heart, blood vessels, airways, and organs of the urinary and digestive
25 tracts. It is also involved in memory, learning, and concentration. Antimuscarinic compounds inhibit the effects of acetylcholine on muscarinic receptors, which are by far the most common type of cholinergic receptors in the body. Compounds that inhibit acetylcholine activity at the M3 muscarinic receptors in the airways are very useful in the treatment of respiratory diseases, as they inhibit the acetylcholine-mediated contraction
30 of smooth muscle in the airways, resulting in bronchodilation, and also reduce mucus secretion in the lungs.

[0005] One problem with the use of antimuscarinic compounds in the treatment of respiratory diseases, however, is the risk of side effects related to systemic suppression of cholinergic activity. These can include, for example, dry mouth, throat irritation, decreased sweating, increased pupil size, blurred vision, increased intraocular pressure, increased heart rate, chest pain, decreased gastric motility, constipation, difficulty starting and continuing to urinate, and loss of bladder control due to overflow incontinence. Anticholinergic activity can also have effects on the central nervous system, such as impaired concentration, confusion, agitation, anxiety, delirium, attention deficit, impaired memory, light-headedness, drowsiness, and respiratory depression. It has been found that cholinesterase inhibitors, which inhibit the breakdown of acetylcholine, are beneficial in Alzheimer's disease and dementia, thus a physician may wish to avoid anticholinergic drugs in such patients if feasible. Acetylcholine has a complicated role in Parkinson's disease patients. It is believed to have a role in facilitating dopamine release, possibly through actions at the M4 and M5 muscarinic receptors in the brain, and on this basis, cholinesterase inhibitors are sometimes prescribed for Parkinson's patients; yet especially before the advent of levodopa, anticholinergics were used to treat the symptoms of Parkinson's disease, possibly by blocking the dopamine inhibiting activity of the M1 muscarinic receptors.

[0006] Older patients are more likely to experience undesired anticholinergic effects because their bodies produce less acetylcholine. Also, cells in many parts of the body (such as the digestive tract) in older patients may have fewer acetylcholine receptors. Thus, the acetylcholine produced is less likely to have an effect, and the effect of anticholinergic drugs is correspondingly greater. Moreover, older patients may have reduced kidney and/or liver function, and so may be prone to increased serum concentrations of many anticholinergic drugs. As discussed below, a number of commonly prescribed medications have anticholinergic effects, so patients who are taking multiple medications with anticholinergic side effects may be at elevated risk. Older men in particular may suffer adverse effects, because the urinary difficulties associated with anticholinergic activity may exacerbate or be exacerbated by an enlarged or obstructed prostate. Overall, anticholinergic side effects are among the most common drug-related negative effects experienced by elderly people.

12

[0007] Currently marketed antimuscarinics may be unsuitable for use in patients having a susceptibility to conditions that may be exacerbated by systemic anticholinergic effects. Levels of systemic anticholinergic activity that may be easily tolerated in a young, healthy person may be unacceptable in such patients. Conditions that may be exacerbated by systemic anticholinergic effects include schizophrenia, glaucoma, dry eyes, enlarged or obstructed prostate, narrowing or obstruction of the small intestine, enlarged colon, chronic constipation, enlarged lower esophagus, heart disease (especially any condition that may be aggravated by tachycardia, for example restenosis or plaque in the coronary arteries, propensity to arrhythmias, damage resulting from prior heart attacks, and congestive heart failure), Parkinson's disease, Alzheimer's disease, dementia, and myasthenia gravis. Antimuscarinics may also present special risks when co-administered with drugs which have anticholinergic effects, for example atypical antipsychotics or tricyclic antidepressants. Antihistamines, particularly first generation sedating antihistamines such as diphenhydramine, may bind muscarinic receptors in addition to histamine type-1 receptors, and so may also have anticholinergic effects. In extreme cases, anticholinergic drugs can trigger anticholinergic delirium, a medical emergency characterized by hot, dry skin, dry mucus membranes, dilated pupils, absent bowel sounds, and tachycardia. Finally, systemically active antimuscarinics may interfere with the action of drugs intended to enhance acetylcholine function, for example cholinesterase inhibitors and cholinergic agonists.

[0008] Accordingly, there is a need for antimuscarinic therapy, particularly for respiratory diseases, especially asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which does not cause the class-related adverse effects of systemically active antimuscarinic compounds.

Summary of the Invention

[0009] It has now been discovered that aclidinium may be used in the treatment of respiratory diseases without exposing patients to the class-related adverse effects of systemically active antimuscarinic compounds. Although aclidinium has the same ester moiety as, e.g., tiotropium (2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy), aclidinium administered by inhalation is surprisingly much more subject to degradation in plasma to its inactive

acid and alcohol metabolites. Consequently, systemic exposure to the compound is negligible. Because of aclidinium's rapid metabolization, it is unlikely to result in undesirable systemic anticholinergic effects. Aclidinium nevertheless has a long duration of action at the receptor and is capable of providing long-acting benefits of antimuscarinic therapy to lungs and airways.

Accordingly, the invention provides, in a first embodiment, the use of aclidinium, in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prevention of a respiratory disease or condition in a patient by inhalation, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects.

Typically, the respiratory disease is a disease that may be treated, ameliorated or inhibited by a muscarinic receptor antagonist. More preferably, the respiratory disease or condition is selected from acute or chronic bronchitis, emphysema, asthma and chronic obstructive pulmonary disease, especially asthma and chronic obstructive pulmonary disease, most especially chronic obstructive pulmonary disease.

Typically, the patient is suffering from or susceptible to a condition which may be exacerbated by systemic antimuscarinic activity. More typically, the patient is suffering from or susceptible to one or more conditions selected from

- a. schizophrenia, impaired concentration, confusion, agitation, delirium, attention deficit, impaired memory, respiratory depression.
- b. glaucoma, dry eye, increased pupil size, blurred vision, increased intraocular pressure,
- c. enlarged or obstructed prostate, difficulty urinating, overflow incontinence,
- d. narrowing or obstruction of the small intestine, enlarged colon, chronic constipation, enlarged lower esophagus, decreased gastric motility, constipation,
- e. dry mouth, throat irritation, impaired sweating
- f. cardiovascular disease (including any of restenosis, arteriosclerosis, prior stroke or heart attack, congestive heart failure), arrhythmia, tachycardia,
- g. Parkinson's disease, Alzheimer's disease, dementia, and/or
- h. myasthenia gravis

14

Typically, the patient is a male. Further, the patient is typically over sixty years old.

In a further embodiment of the invention, the medicament is for administration to a patient who intends to drive or operate machinery during the course of treatment.

5 In a further embodiment of the invention, the patient is receiving a second drug which is a systemically active anticholinergic agent, or an agent which may cause or exacerbate any of the conditions listed above. Typically, the second drug is selected from antipsychotics, tricyclic antidepressants, and antihistamines.

10 In a further embodiment of the invention, the patient is receiving a drug which is intended to enhance acetylcholine function, e.g., a cholinesterase inhibitor or cholinergic agonist, e.g., as set forth below.

Typically, the acclidinium is in the form of a salt with an anion X, wherein X is a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid. More typically, X is an anion derived from an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, 15 sulphuric acid and phosphoric acid, or an organic acid such as methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid and maleic acid. Preferably, the acclidinium is in the form of acclidinium bromide.

Typically, the acclidinium is in the form of a dry powder suitable for inhalation.

20 Typically, the medicament comprises a pharmaceutically acceptable carrier selected from mono-, di- or polysaccharides and sugar alcohols. Preferably, the carrier is lactose.

Typically, the systemic antimuscarinic effect to be avoided is selected from dry mouth, throat irritation, decreased sweating, increased pupil size, blurred vision, increased intraocular pressure, increased heart rate, chest pain, difficulty urinating, 25 enlarged or obstructed prostate, decreased gastric motility, constipation, impaired concentration, confusion, agitation, delirium, attention deficit, impaired memory, and respiratory depression.

Typically, the patient receives one or more additional medication for treatment of the respiratory disease or condition. More typically, the additional medication for 30 treatment of the respiratory disease or condition is selected from beta-adrenergic agonists, corticosteroids or glucocorticoids, PDE IV inhibitors, antihistamines, anti-IgE antibodies,

leukotriene D4 inhibitors, inhibitors of egfr-kinase, p38 kinase inhibitors and/or NK1-receptor antagonists; e.g., selected from the compounds identified below. Preferably, the additional medication is selected from corticosteroids and/or beta-adrenergic agonists.

[0010] The invention further provides acclidinium, as defined above, or a

5 medicament as defined above, for use in the treatment or prevention, by inhalation, of a respiratory disease or condition, as defined above, in a patient as defined above, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects as defined above.

[0011] The invention further provides a method of treating or preventing, by inhalation, a respiratory disease or condition as defined above, in a patient in need of

10 such treatment, which patient is as defined above, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects as defined above, which method comprises administering to said patient an effective amount of acclidinium, as defined above.

Detailed description of the invention

15 [0012] Medications which may have anticholinergic effects or make patients more susceptible to anticholinergic effects, include, for example,

- a. Drugs for nausea or dizziness, especially anticholinergic agents, e.g., promethazine (Phenergan), prochlorperazine (Compazine), trimethobenzamide (Tigan), meclizine (Antivert), cyclizine (Marezine), scopolamine
- 20 b. Drugs for Parkinson's Disease, especially anticholinergic agents, e.g., benztropine; biperiden; procyclidine; trihexyphenidyl; ethopropazine
- c. Antidepressants, especially tricyclics, e.g., amitriptyline (Elavil), doxepin (Sinequan), imipramine (Tofranil), trimipramine (Surmontil), nortriptyline (Pamelor), protriptyline (Vivactil), amoxapine (Asendin), maprotiline (Ludiomil), clomipramine (Anafranil); desipramine (Norpramin)
- 25 d. Antihistamines, especially first-generation sedating antihistamines, e.g., diphenhydramine (Benadryl) chlorpheniramine (Chlor-Trimeton), hydroxyzine (Atarax/Vistaril), cypheptadine (Periactin)
- 30

- 16
- e. Muscle relaxants, e.g., metaxalone (Skelaxin) cyclobenzaprine (flexeril), orphenadrine (Norflex)
 - f. Certain anti-migrane medications, e.g., belladonna alkaloids
 - g. Certain anti-diarrhea drugs, e.g., diphenoxylate/atropine (Lomotil)
 - 5 h. Urinary and GI Antispasmodics, e.g., oxybutynin (Ditropan), flavoxate (Urispas), dicyclomine (Bentyl), hyoscyamine; belladonna alkaloids; tolterodine (Detrol), trospium, clindinium; propantheline, pirenzepine, telenzepine,
 - i. Antiarrhythmic drugs, e.g., disopyramide (Norpace), procainamide (Pronestyl), quinidine, atropine
 - 10 j. Antipsychotics, e.g., chlorpromazine (Thorazine), thioridazine (Mellaril), clozapine (Clozaril), fluphenazine (Stelazine), thiothixene (Navane)
- [0013] Medications which enhance cholinergic activity, include
- 15 a. Reversible cholinesterase inhibitors, e.g., edrophonium, tacrine, donepezil, physostigmine, pyridostigmine, rivastigmine, galantamine, neostigmine,
 - b. Cholinergic agonists, e.g., methacholine, bethanachol, pilocarpine
- [0014] Beta-adrenergic agonists that can be combined with aclidinium in the
- 20 present invention particularly include β_2 adrenergic agonists useful for treatment of respiratory diseases or conditions, for example, selected from the group consisting of arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, mabuterol, meluadrine, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine, rimoterol,
- 25 salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfoneterol, terbutaline, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149I, in free or pharmaceutically acceptable salt form. Preferably, the β_2 adrenergic agonist is a long-acting β_2 adrenergic agonist, e.g., selected from the group consisting of formoterol, salmeterol and QAB-149 in free or pharmaceutically acceptable salt form.
- 30 [0015] Corticosteroids that can be combined with aclidinium in the present invention particularly include those suitable for administration by inhalation in the

treatment of respiratory diseases or conditions, e.g., prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitoate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, deprodone propionate, fluticasone propionate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate. Budesonide and mometasone are especially preferred.

[0016] PDE4 inhibitors that can be combined with acridinium in the present invention include denbufylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, flaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, lirimilast, roflumilast, cilomilast, 6-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid, (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-methoxyquinoline-5-carboxamide, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) and the compounds claimed in the PCT patent applications number WO03/097613 and PCT/EP03/14722 and in the Spanish patent application number P200302613.

[0017] LTD4 antagonists that can be combined with acridinium in the present invention include tomelukast, Ibudilast, pobilukast, pranlukast hydrate, zafirlukast,

5 ritolukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sodium, montelukast sodium, 4-[4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propylsulfonyl]phenyl]-4-oxobutyric acid, [[5-
 [[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl]thio]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]acetic
 acid, 9-[(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)methyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-
 10 pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 5-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-8-(N,N-
 dimethylcarbamoyl)-4,6-dithiaoctanoic acid sodium salt; 3-[1-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-
 yl)vinyl]phenyl]-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropylsulfanyl]methylsulfanyl]propionic
 acid sodium salt, 6-(2-Cyclohexylethyl)-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-
 d]pyrimidin-9(1H)-one, 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-
 15 propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]butyric acid, (R)-3-Methoxy-4-[1-methyl-
 5-[N-(2-methyl-4,4,4-trifluorobutyl)carbamoyl]indol-3-ylmethyl]-N-(2-
 methylphenylsulfonyl)benzamide, (R)-3-[2-Methoxy-4-[N-(2-
 methylphenylsulfonyl)carbamoyl]benzyl]-1-methyl-N-(4,4,4-trifluoro-2-
 methylbutyl)indole-5-carboxamide, (+)-4(S)-(4-Carboxyphenylthio)-7-[4-(4-
 20 phenoxybutoxy)phenyl]-5(Z)-heptenoic acid and the compounds claimed in the PCT
 patent application number PCT/EP03/12581.

[0018] The words "treatment" and "treating" are to be understood as embracing
 treatment and/or amelioration of symptoms of a disease or condition as well as treatment
 of the cause of the disease or condition. Reference to "prevention" of a disease embraces
 20 prophylaxis and/or inhibition of the disease.

[0019] Aclidinium for use in the methods of the invention may be administered
 by any suitable route to provide local antimuscarinic action. It is preferably administered
 by inhalation, e.g., as a powder, spray, or aerosol, preferably as a dry powder.
 Pharmaceutical compositions comprising acclidinium may be prepared using conventional
 25 diluent or excipients and techniques known in the galenic art. For example, dry powder
 formulations may contain a powder mix for inhalation comprising the acclidinium and a
 suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is
 preferred. Suitable inhaler devices are known in the art. Dosages will vary depending on,
 e.g., the individual, the mode and frequency of administration, and the nature and severity
 30 of the condition to be treated. Daily dosages for a 40 kg adult human may typically for

example be on the order of 100-1000 micrograms of active agent in the form of dry powder for inhalation.

Example 1

- 5 In vitro stability of aclidinium compared with tiotropium and ipratropium and glycolpyrrolate stability in human plasma.

[0020] The in vitro experiments are carried out at 36°C and at a concentration of 5 µg/ml (6 µl of a 1 mg/ml dimethyl sulfoxide solution of each substance is added to a final volume of 1.2 ml). After 3 minutes of pre-incubation, reaction is started by addition
10 of the test substances. At pre-defined times of 0, 5, 15, 30 and 60 min., aliquots of 100 µl of the plasma are separated and the reaction stopped by the addition of 1 ml of a 20 mM, pH 4.0 sodium acetate buffer solution. The test substances are replaced with buffer for the control reactions. Human plasma is obtained from volunteers by written informed consent. The blood is collected in tubes containing lithium heparin as anticoagulant,
15 immediately centrifuged at 4°C and the resultant plasma stored at -20°C when not in use.

[0021] The determination of aclidinium, tiotropium, ipratropium and glycolpyrrolate in human plasma (100 µl) is carried out by high-performance liquid chromatography (HPLC) using UV detection, at 238 nm for aclidinium and tiotropium,
20 and 203 nm for Ipratropium, and an automated online solid-phase extraction and injection procedure. A suitable chromatographic system consists of a high-pressure pump (model 322 Kontron for aclidinium and tiotropium and model 515 Waters for ipratropium), a Prospekt system (Spark Holland) assisted by a 233XL sampling injector (Gilson Medical Electronics), a tunable absorbance detector (model 2487, Waters Ass.), and a Digital Alpha Server 1000 4/266 computer with Acces*Chrom software (Perkin Elmer Nelson
25 Systems, Inc.). Chromatography for aclidinium and tiotropium determination is carried out on a Spherisorb ODS2, 5 µm, 150 x 4.6 mm column (Waters Ass.) with a Guardapack µBondapak CN Precolumn (Waters Ass.) and a mobile phase (50:50 v/v for ACLIDINIUM and 22:78 v/v for tiotropium) of acetonitrile: 20 mM, pH 3.0 sodium phosphate buffer solution containing 0.2% triethylamine at a flow rate of 1 ml/min. The
30 approximate retention times for aclidinium and tiotropium are 9.8 and 9.5 minutes respectively. Chromatography for ipratropium determination is carried out on a

Symmetry C18, 5 μ m, 150 x 4.6 mm column (Waters Ass.) and a mobile phase (12:88, v/v) of acetonitrile:20 mM, pH 3.0 sodium phosphate buffer solution containing 0.2% triethylamine at a flow rate of 1 ml/min. The approximate retention time of tiotropium is 9.5 minutes. The extraction of aclidinium, tiotropium and ipratropium from plasma is performed on C2 cartridges (Baker) activated with 1.5 ml of acetonitrile and conditioned with 1.5 ml of water. Plasma samples, previously diluted with 1 ml of a 20 mM, pH 4.0 sodium acetate buffer solution, were loaded into the C2 cartridges. After washing out the cartridges with 1 ml of water and 1 ml of acetonitrile:water (40:60, v/v) for aclidinium, or 3 ml of water for tiotropium, or 1 ml of water and 1 ml of acetonitrile:water (10:90, v/v) for ipratropium, the remaining components are eluted with the mobile phase over 1 minute. There are no significant endogenous peaks at retention times of the analytes that would interfere with their quantitation. The recovery of aclidinium is about 95% from human plasma. The recovery of tiotropium and ipratropium from plasma is between 80-100%. Glycopyrrolate stability in human plasma is using essentially the same procedures as for the other three drugs. The lower limit of quantitation is established at 5 ng/ml for all analytes.

[0022] Aclidinium is rapidly hydrolyzed in human plasma in its alcohol and acid metabolites. Both metabolites of aclidinium are assayed on binding for M1, M2, M3, and M4 human muscarinic receptors and are devoid of significant affinity for these receptors. The plasma half life of aclidinium in plasma is lower than 5 minutes for human. Moreover, aclidinium is stable in acid aqueous solutions (pH $\leq$ 4) and the hydrolytic cleavage of the ester bond takes place at neutral and basic pHs.

[0023] In contrast, the other three antimuscarinic esters are quite resistant to degradation by esterases in plasma. Plasma degradation for tiotropium (16%), ipratropium (0%), glycopyrrolate (9%) is not biologically significant during the time of this study (60 min).

Example 2

Clinical Phase I study: Aclidinium bromide is tested in a Phase I, double-blind, partial cross-over, placebo controlled study to assess the activity, pharmacokinetics and tolerability of aclidinium.

21

[0024] Methods: 12 healthy male volunteers are randomly assigned to 1 of 4 treatment sequences comprising single doses of aclidinium (50, 300 and 600 micrograms) or placebo administered by dry powder inhaler. The washout period between administrations is at least 6 days. Efficacy endpoints are specific airway conductance (sGaw), airway resistance (Raw) and bronchial hyperresponsiveness (PC35 sGaw methacholine).

[0025] Results: Aclidinium significantly increases sGaw at all timepoints (1-24 h, $p < 0.001$ vs placebo). Correspondingly, Raw is significantly decreased by aclidinium at all timepoints except 1 h and 24 h ($p < 0.001$ vs placebo). Aclidinium 300 and 600 micrograms also significantly reduces PC35 sGaw methacholine at all post-administration timepoints ($p < 0.001$ vs placebo): the methacholine doses required to decrease sGaw by 235% were 142.7 and 181.7 vs 27.1 mg/mL, for aclidinium 300 and 600 micrograms vs placebo, respectively, at 24 h; and 207.1 and 256.0 vs 35.5 mg/mL, respectively, at 2 h. Neither aclidinium nor its metabolites are detected in plasma and no study-drug-related adverse events are reported.

[0026] Conclusion: Aclidinium produces significant and long-lasting protection against methacholine-induced bronchoconstriction in healthy male volunteers, demonstrating its suitability for once-daily dosing, notwithstanding that plasma levels are not even detectable.

Example 3

Clinical Phase II study: A double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over trial assesses the pharmacodynamics, pharmacokinetics and tolerability of aclidinium and its effects in COPD patients

[0027] Methods: Men with COPD (FEV1 <65% predicted) with demonstrated airway reversibility to ipratropium are randomised to 1 of 4 treatment sequences comprising single doses of aclidinium (100, 300 and 900 micrograms) and placebo administered by dry powder inhaler with a washout period of 1 week between doses.

Lung function measurements include FEV1 and FVC.

22

[0028] Results: 17 males (mean age 63.5 y, mean FEV₁ 1.63 L) participate in the study. Aclidinium (100, 300 and 900 micrograms) significantly increases mean FEV₁ AUC(0-24)/24 compared with placebo (1.800 [p=0.002], 1.798 [p<0.0001] and 1.827 [p<0.0001] L vs 1.597 L, respectively). The increase in FEV₁ are statistically significant at 24 h for all doses. Aclidinium 300 and 900 micrograms produces greater peak FEV₁ effects and the time to maximal onset occurs earlier than with the 100 micrograms dose. Similar trends are seen with FVC. No plasma levels of aclidinium or its alcohol metabolite are detected; low levels of its acid metabolite can be detected following the 900 microgram dose. Aclidinium is well tolerated: only 6 cases of mild or moderate headache (vs 2 with placebo) and 1 of mildly increased sweating appear possibly related to treatment.

[0029] Conclusion: Single doses of aclidinium (100, 300 and 900 micrograms) produce a rapid and long-lasting bronchodilation in patients with COPD, notwithstanding that plasma levels are not detectable.

CLAIMS

1. Use of acclidinium, in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prevention of a respiratory disease or condition in a patient by inhalation, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects.
2. Use according to claim 1 wherein the respiratory disease is a disease that may be treated, ameliorated or inhibited by a muscarinic receptor antagonist.
3. Use according to any of the preceding claims wherein the respiratory disease or condition is selected from acute or chronic bronchitis, emphysema, asthma and chronic obstructive pulmonary disease, especially asthma and chronic obstructive pulmonary disease.
4. Use according to any of the preceding claims wherein the patient is suffering from or susceptible to a condition which may be exacerbated by systemic antimuscarinic activity.
5. Use according to claim 4 wherein the patient is suffering from or susceptible to one or more condition selected from
 - i. schizophrenia, impaired concentration, confusion, agitation, delirium, attention deficit, impaired memory, respiratory depression,
 - ii. glaucoma, dry eye, , increased pupil size, blurred vision, increased intraocular pressure,
 - iii. enlarged or obstructed prostate, difficulty urinating,
 - iv. narrowing or obstruction of the small intestine, enlarged colon, chronic constipation, enlarged lower esophagus, decreased gastric motility, constipation,
 - v. dry mouth, throat irritation, impaired sweating,
 - vi. cardiovascular disease (including any of restenosis, arteriosclerosis, prior stroke or heart attack, congestive heart failure), arrhythmia, tachycardia,

- vii. Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, dementia, and
viii. myasthenia gravis

6. Use according to any of the preceding claims wherein the patient is a male.
- 5 7. Use according to any of the preceding claims wherein the patient is over sixty years old.
8. Use according to any of the preceding claims wherein the patient intends to drive or operate machinery during the course of treatment.
- 10 9. Use according to any of the preceding claims wherein the patient is receiving a second drug which is a systemically active anticholinergic agent, or an agent which may cause or exacerbate any of the conditions defined in claim 5.
10. Use according to claim 9 wherein the second drug is selected from atypical antipsychotics, tricyclic antidepressants, and antihistamines.
- 15 11. Use according to any of the preceding claims wherein the patient is receiving a drug which is intended to enhance acetylcholine function.
12. Use according to any of the preceding claims wherein the acclidinium is in the form of acclidinium bromide.
- 20 13. Use according to any of the preceding claims wherein the acclidinium is in the form of a dry powder suitable for inhalation.
14. Use according to any of the preceding claims wherein the medicament comprises a pharmaceutically acceptable carrier selected from mono-, di- or polysaccharides and sugar alcohols.
15. Use according to claim 14 wherein the carrier is lactose.
- 25 16. Use according to any of the preceding claims wherein the systemic antimuscarinic effect to be avoided is selected from dry mouth, throat irritation, decreased sweating, increased pupil size, blurred vision, increased intraocular pressure, increased heart rate, chest pain, difficulty urinating, enlarged or obstructed prostate, decreased gastric motility, constipation, impaired concentration, confusion, agitation,
- 30

- delirium, attention deficit, impaired memory, and respiratory depression.
17. Use according to any of the preceding claims wherein the patient receives one or more additional medications for treatment of the respiratory disease or condition.
18. Use according to claim 17 wherein the additional medication for treatment of the respiratory disease or condition is selected from beta-adrenergic agonists, corticosteroids or glucocorticoids, PDE IV inhibitors, antihistamines, anti-IgE antibodies, leukotriene D4 inhibitors, inhibitors of egfr-kinase, p38 kinase inhibitors and/or NK1-receptor antagonists.
19. Use according to claim 18 wherein the additional medication is selected from corticosteroids and/or beta-adrenergic agonists.
20. Aclidinium, as defined in any one of claims 1, 12 and 13, or a medicament as defined in any one of claims 1, 14 and 15, for use in the treatment or prevention, by inhalation, of a respiratory disease or condition as defined in any one of claims 1 to 3, in a patient as defined in any one of claims 1, 4 to 11 and 17 to 19, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects as defined in any one of claims 1 and 16.
21. A method of treating or preventing, by inhalation, a respiratory disease or condition as defined in any one of claims 1 to 3, in a patient in need of such treatment, which patient is as defined in any one of claims 1, 4 to 11 and 17 to 19, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects as defined in any one of claims 1 and 16, which method comprises administering to said patient an effective amount of aclidinium, as defined in any one of claims 1, 12 and 13 or a medicament as defined in claim 14 or 15.
22. A pharmaceutical composition, for use in the treatment or prevention, by inhalation, of a respiratory disease or condition as defined in any one of claims 1 to 3, in a patient as defined in any one of claims 1, 4 to 11

26

and 17 to 19, without producing in said patient systemic antimuscarinic effects as defined in claim 1 or 16, which pharmaceutical composition comprises a pharmaceutically acceptable carrier and, as active principle, aclidinium, as defined in any one of claims 1, 12 and 13.

- 5 23. A composition according to claim 22, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is as defined in claim 14 or 15.

10

NUEVOS MÉTODOS

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos métodos de terapia anticolinérgica, particularmente para enfermedades respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sin provocar los efectos secundarios relacionados con los compuestos antimuscarínicos.

Antecedentes de la invención

El aclidinio (3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano) es un potente antagonista de los receptores muscarínicos descritos, por ejemplo, en los documentos WO 01/04118, WO 05/115467, WO 05/115466 y WO 05/115462 cuyos contenidos se incorporan en la presente solicitud como referencia. El aclidinio, actualmente en desarrollo clínico, es un broncodilatador de acción prolongada destinado a la administración por inhalación para el tratamiento de enfermedades respiratorias, especialmente asma y EPOC.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos actualmente disponibles incluyen tiotropio ((1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(2-hidroxi-2,2-ditienilacetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano), ipratropio (3-hidroxi-2-fenil-propanoato de [8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo]) y glicopirrolato (2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetato de (1,1-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropirrol-3-ilo)).

La acetilcolina es un neurotransmisor asociado en el cuerpo con la innervación parasimpática y también en el cerebro con las transmisiones. Sirve para controlar el funcionamiento del corazón, vasos sanguíneos, vías respiratorias y los órganos de los tractos urinarios y digestivos. También está implicado en la memoria, aprendizaje y concentración. Los compuestos antimuscarínicos inhiben los efectos de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, que son con diferencia, el tipo más común de receptores colinérgicos en el organismo. Los compuestos que inhiben la actividad de la acetilcolina en los receptores muscarínicos M3 de las vías respiratorias son muy útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, puesto que inhiben la contracción mediada por la acetilcolina del músculo liso en las vías respiratorias, dando como resultado la broncodilatación, y también reducen la secreción mucosa en los pulmones.

Sin embargo, un problema que se plantea con el uso de compuestos antimuscarínicos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias es el riesgo de efectos secundarios relacionados con la supresión sistémica de la actividad colinérgica. Estos efectos pueden incluir, por ejemplo, xerostomía (sequedad de boca), irritación de garganta, disminución de la sudación, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa,

aumento de la presión intraocular, aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, disminución de la motilidad gástrica, estreñimiento, dificultad para comenzar y continuar la micción y pérdida de control de la vejiga urinaria debido a incontinencia por rebosamiento. La actividad anticolinérgica puede tener también efectos sobre el sistema nervioso central, tal como disminución de la concentración, confusión, agitación, ansiedad, delirio, falta de atención, disminución de la memoria, sensación de mareo, somnolencia y depresión respiratoria. Se ha encontrado que los inhibidores de la colinesterasa que inhiben la degradación de la acetilcolina, son beneficiosos en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia, por consiguiente un médico puede desear evitar, si es posible, la administración de fármacos anticolinérgicos a dichos pacientes. La acetilcolina tiene un papel complicado en los pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se cree que facilita la liberación de dopamina, posiblemente por acciones en los receptores muscarínicos M4 y M5 en el cerebro y basándose en esto algunas veces se prescriben inhibidores de colinesterasa a pacientes con la enfermedad de Parkinson; especialmente antes de la aparición de la levodopa, se usaron los anticolinérgicos para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, posiblemente bloqueando la actividad inhibidora de la dopamina de los receptores muscarínicos M1.

Los pacientes ancianos es más probable que presenten efectos anticolinérgicos no deseados debido a que producen menos acetilcolina. También, las células en muchas partes del organismo (tal como el tracto digestivo) de los pacientes ancianos pueden tener menos receptores de acetilcolina. Por tanto, la acetilcolina producida es menos probable que tenga efecto y por consiguiente el efecto de los fármacos anticolinérgicos es correspondientemente mayor. Por otra parte, los pacientes ancianos pueden tener reducida la función renal y/o hepática y por tanto ser propensos a mayores concentraciones en suero de muchos fármacos anticolinérgicos. Como se describe a continuación, diversos medicamentos comúnmente prescritos tienen efectos anticolinérgicos, de modo que los pacientes que toman múltiples medicamentos con efectos secundarios anticolinérgicos pueden tener un riesgo elevado. Los hombres ancianos en particular pueden presentar efectos adversos, debido a que las dificultades urinarias asociadas a la actividad anticolinérgica pueden agravarse por una próstata dilatada u obstruida. Globalmente, los efectos secundarios anticolinérgicos están entre los efectos negativos relacionados con fármacos más frecuentemente sufridos por las personas ancianas.

Los agentes antimuscarínicos actualmente comercializados pueden no ser adecuados para utilizar en pacientes que presentan una susceptibilidad a estados que pueden ser agravados por efectos anticolinérgicos sistémicos. Los niveles de actividad

anticolinérgica sistémica que pueden ser tolerados fácilmente por una persona joven y sana pueden ser inaceptables para dichos pacientes. Los estados que pueden agravarse por efectos anticolinérgicos sistémicos incluyen esquizofrenia, glaucoma, xeroftalmía, próstata dilatada u obstruida, estrechamiento u obstrucción del intestino delgado, colon dilatado, estreñimiento crónico, esófago inferior dilatado, cardiopatías (especialmente cualquier estado que pueda agravarse por taquicardia, por ejemplo reestenosis o placa en las arterias coronarias, propensión a arritmias, lesión resultante de infartos de miocardio anteriores e insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia y miastenia grave. Los agentes antimuscarínicos pueden también presentar riesgos especiales cuando se administran conjuntamente con fármacos que tienen efectos anticolinérgicos, por ejemplo antipsicóticos atípicos o antidepresivos tricíclicos. Las antihistaminas, particularmente las antihistaminas sedantes de primera generación, tal como la difenhidramina, pueden unirse a los receptores muscarínicos además de a los receptores de tipo 1 de la histamina y por tanto pueden presentar también efectos anticolinérgicos. En casos extremos, los fármacos anticolinérgicos pueden provocar delirio anticolinérgico, una urgencia médica caracterizada por piel seca y caliente, membranas mucosas secas, pupilas dilatadas, ausencia de borborigmos y taquicardia. Por último, los agentes antimuscarínicos sistémicamente activos pueden interferir la acción de los fármacos destinados a mejorar la función de la acetilcolina, por ejemplo los inhibidores de la colinesterasa y los agonistas colinérgicos.

Por consiguiente, se necesita una terapia antimuscarínica, particularmente para enfermedades respiratorias, especialmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que no provoque efectos adversos relacionados con el tipo de compuestos antimuscarínicos sistémicamente activos.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que el aclidinio puede usarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias sin exponer a los pacientes a los efectos adversos relacionados del tipo de compuestos antimuscarínicos sistémicamente activos. Aunque el aclidinio contiene el mismo resto éster que, por ejemplo, el tiotropio (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi), el aclidinio administrado por inhalación está sorprendentemente mucho más sometido a degradación en el plasma que sus metabolitos ácido y alcohol inactivos. En consecuencia, la exposición sistémica al compuesto es despreciable. Debido a la metabolización rápida del aclidinio, no es probable que produzca efectos anticolinérgicos sistémicos indeseables. No obstante el aclidinio tiene una acción prolongada en el

30

receptor y es capaz de proporcionar beneficios de acción prolongada de la terapia antimuscarínica en pulmones y vías respiratorias.

Por consiguiente, la invención proporciona, en una primera realización, el uso de aclidinio, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado respiratorio en un paciente por inhalación, sin producir en dicho paciente efectos antimuscarínicos sistémicos.

Típicamente, la enfermedad respiratoria es una enfermedad que puede tratarse, mejorarse o inhibirse por un antagonista de los receptores muscarínicos. Más preferiblemente, la enfermedad o estado respiratorio se selecciona de bronquitis aguda o crónica, enfisema, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, más especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Típicamente, el paciente sufre o es susceptible de sufrir un estado que puede ser agravado por actividad antimuscarínica sistémica. Más típicamente, el paciente sufre o es susceptible de sufrir uno o más estados seleccionados de:

- a. esquizofrenia, disminución de la concentración, confusión, agitación, delirio, falta de atención, disminución de la memoria y depresión respiratoria,
- b. glaucoma, xeroftalmía, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa y aumento de la presión intraocular,
- c. próstata dilatada u obstruida, dificultad urinaria e incontinencia por rebosamiento,
- d. estrechamiento u obstrucción del intestino delgado, colon dilatado, estreñimiento crónico, esófago inferior dilatado, disminución de la motilidad gástrica y estreñimiento,
- e. xerostomía, irritación de garganta y disminución de la sudación,
- f. enfermedad cardiovascular (incluyendo cualquiera de reestenosis, arterioesclerosis, estado anterior a un ictus o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), arritmia y taquicardia,
- g. enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia y/o
- h. miastenia grave.

Típicamente, el paciente es un hombre. Además, el paciente tiene típicamente más de sesenta años.

En una realización más de la invención, el medicamento está destinado a la administración a un paciente que pretende conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento.

En una realización más de la invención, el paciente está recibiendo un segundo fármaco que es un agente anticolinérgico sistémicamente activo o un agente que puede provocar o agravar cualquiera de los estados antes citados. Típicamente, el segundo fármaco se selecciona de antisicóticos, antidepresivos tricíclicos y antihistaminas.

En otra realización de la invención, el paciente recibe un fármaco que está destinado a mejorar la función de la acetilcolina, por ejemplo, un inhibidor de la colinesterasa o agonista colinérgico, por ejemplo, como se describe a continuación.

Típicamente, el aclidinio está en forma de una sal con un anión X, en donde X es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o poli-valente. Más típicamente, X es un anión derivado de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico y ácido maleico. Preferiblemente, el aclidinio está en forma de bromuro de aclidinio.

Típicamente, el aclidinio está en forma de un polvo seco adecuado para inhalación.

Típicamente, el medicamento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de mono-, di- o poli-sacáridos y azúcares alcoholes. Preferiblemente, el vehículo es lactosa.

Típicamente, el efecto antimuscarínico sistémico que ha de evitarse se selecciona de xerostomía, irritación de garganta, disminución de la sudación, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, dificultad urinaria, próstata dilatada u obstruida, disminución de la motilidad gástrica, estreñimiento, disminución de la concentración, confusión, agitación, delirio, falta de atención, disminución de la memoria, y depresión respiratoria.

Típicamente, el paciente recibe uno o más medicamentos adicionales para el tratamiento de la enfermedad o estado respiratorio. Más típicamente, el medicamento adicional para el tratamiento de la enfermedad o estado respiratorio se selecciona de agonistas β -adrenérgicos, corticoesteroides o glucocorticoides, inhibidores de PDE IV, antihistaminas, anticuerpos anti-IgE, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de la quinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1; por ejemplo, seleccionados de los compuestos identificados a continuación. Preferiblemente, los medicamentos adicionales se seleccionan de corticoesteroides y/o agonistas β -adrenérgicos.

La invención proporciona además aclidinio, como se ha definido antes, o un medicamento como se ha definido antes, para uso en el tratamiento o prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio, como se ha definido antes, en un

paciente como se ha definido antes, sin producir en dicho paciente efectos antimuscarínicos sistémicos como se ha definido antes.

La invención proporciona además un método para tratar o prevenir, por inhalación, una enfermedad o estado respiratorio como se ha definido antes, en un paciente que necesite dicho tratamiento, siendo dicho paciente como se ha definido antes, sin producir en dicho paciente efectos antimuscarínicos sistémicos como se ha definido antes, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de aclidinio, como se ha definido antes.

Descripción detallada de la invención

Los medicamentos que pueden tener efectos anticolinérgicos o hacer que los pacientes sean más susceptibles a los efectos anticolinérgicos incluyen, por ejemplo:

- a. Fármacos para náuseas o mareo, especialmente agentes anticolinérgicos, por ejemplo, prometazina (Fenergan), proclorperazina (Compazine), trimetobenzamida (Tigan), meclozina (Antivert), ciclizina (Marecina) y escopolamina.
- b. Fármacos para la enfermedad de Parkinson, especialmente agentes anticolinérgicos, por ejemplo, benzotropina; biperideno; prociclidina; trihexifenidilo; y etopropazina.
- c. Antidepresivos, especialmente tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina (Elavil), doxepina (Sinequan), imipramina (Tofranil), trimipramina (Surmontil), nortriptilina (Pamelor), protriptilina (Vivactil), amoxapina (Asendin), maprotilina (Ludiomil), clomipramina (Anafranil) y desipramina (Norpramin).
- d. Antihistaminas, especialmente antihistaminas sedantes de primera generación, por ejemplo, difenhidramina (Benadryl), clorfeniramina (Clor-Trimeton), hidroxizina (Atarax/Vistaril) y ciproheptadina (Periactin).
- e. Relajantes musculares, por ejemplo, metaxalona (Skelaxin) ciclobenzaprina (Flexeril) y orfenadrina (Norflex).
- f. Ciertos medicamentos anti-migraña, por ejemplo, alcaloides de belladona.
- g. Ciertos fármacos anti-diarreicos, por ejemplo, difenoxilato/atropina (Lomotil).
- h. Espasmolíticos urinarios y GI, por ejemplo, oxibutinina (Ditropan), flavoxato (Urispas), dicyclomina (Bentyl), hiosciamina; alcaloides de belladona; tolterodina (Detrol), trospio, clindinio; propantelina, pirenzepina y telenzepina.

- i. Fármacos antiarrítmicos, por ejemplo, disopiramida (Norpace), procainamida (Pronestyl), quinidina y atropina.
- j. Antipsicóticos, por ejemplo, clorpromazina (Thorazine), tioridazina (Mellaril), clozapina (Clozaril), flufenazina (Stelazine) y tiotixeno (Navane).

Los medicamentos que mejoran la actividad colinérgica, incluyen

- a. Inhibidores reversibles de la colinesterasa, por ejemplo, edrofonio, tacrina, donepezilo, fisostigmina, piridostigmina, rivastigmina, galantamina y neostigmina.
- b. Agonistas colinérgicos, por ejemplo, metacolina, betanacol y pilocarpina.

Los agonistas β -adrenérgicos que pueden combinarse con aclidinio en la presente invención incluyen particularmente agonistas β_2 -adrenérgicos útiles para el tratamiento de enfermedades o estados respiratorios, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el agonista β_2 -adrenérgico es un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en formoterol, salmeterol y QAB-149 en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable.

Los corticoesteroides que pueden combinarse con aclidinio en la presente invención incluyen particularmente los adecuados para administración por inhalación en el tratamiento de enfermedades o estados respiratorios, por ejemplo, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato-propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona. Especialmente preferidos son budesonida y mometasona.

Los inhibidores de PDE4 que pueden combinarse con acilidinio en la presente invención incluyen denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloreto de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida, hidrocloreto de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (*Eur Respir J* 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patentes PCT números WO 03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613.

Antagonistas de LTD4 que pueden combinarse con acilidinio en la presente invención incluyen tomelukast, ibudilast, pobilukast, pranlukast hidratado, zafirlukast, ritelukast, verlukast, sulukast, cinalukast, iralukast sódico, montelukast sódico, ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propionico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]butírico, (R)-3-metoxi-4-[1-metil-5-[N-(2-metil-4,4,4-trifluorobutil)carbamoil]indol-3-ilmetil]-N-(2-metilfenilsulfonil)benzamida, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT número PCT/EP03/12581.

Ha de entenderse que las palabras "tratamiento" y "tratar" abarcan el tratamiento y la mejora de los síntomas de una enfermedad o estado así como el tratamiento de la causa de dicha enfermedad o estado. La referencia a la "prevención" de una enfermedad abarca la profilaxis y/o la inhibición de la enfermedad.

El acilidinio para uso en los métodos de la invención puede administrarse por cualquier vía adecuada para proporcionar una acción local antimuscarínica. Se prefiere

administrar por inhalación, por ejemplo, en forma de polvo, pulverización o aerosol, preferiblemente en forma de polvo seco. Las composiciones farmacéuticas que comprenden aclidinio pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la práctica galénica. Por ejemplo, las formulaciones en forma de polvo seco pueden contener una mezcla en polvo para inhalación que comprende el aclidinio y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Los dispositivos inhaladores adecuados son conocidos en la técnica. Las dosis variarán dependiendo de, por ejemplo, el paciente, el modo y frecuencia de administración y la naturaleza y gravedad del estado que se va a tratar. La dosis diaria para un ser humano adulto de 70 kg puede ser típicamente del orden de 100-1000 microgramos de agente activo en forma de polvo seco para inhalación.

Ejemplo 1

Estabilidad *in vitro* de aclidinio en comparación con la estabilidad de tiotropio, ipratropio y glicopirrolato en plasma humano.

Los experimentos *in vitro* se realizaron a 36°C y a una concentración de 5 µg/ml (6 µl de una solución de 1 mg/ml de cada sustancia en dimetilsulfóxido se añadió a un volumen final de 1,2 ml). Después de 3 minutos de pre-incubación, comenzó la reacción por la adición de las sustancias de ensayo. En tiempos previamente definidos de 0, 5, 15, 30 y 60 min, se separaron partes alícuotas de 100 µl del plasma y la reacción se detuvo por adición de 1 ml de una solución tampón de acetato de sodio 20 mM, a pH 4,0. Para las reacciones de control se sustituyeron las sustancias de ensayo por tampón. El plasma humano fue obtenido de voluntarios con el consentimiento informado por escrito. La sangre se recogió en tubos que contenían como anticoagulante heparina de litio, se centrifugó inmediatamente a 4°C y el plasma resultante se conservó a -20°C hasta su uso.

La determinación de aclidinio, tiotropio, ipratropio y glicopirrolato en plasma humano (100 µl) se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando la detección por UV, a 238 nm para aclidinio y tiotropio, y 203 nm para ipratropio, y un proceso de extracción en fase sólida e inyección integrado automático. Un sistema cromatográfico adecuado consiste en una bomba de alta presión (modelo 322 Kontron para aclidinio y tiotropio y modelo 515 Waters para ipratropio), un sistema Prospekt (Spark Holland) asistido por un inyector de toma de muestras 233XL (Gilson Medical Electronics), un detector de la absorbancia sintonizable (modelo 2487, Waters Ass.), y un ordenador Digital Alpha Server 1000 4/266 con el programa Acces*Chrom (Perkin Elmer Nelson Systems, Inc.). La cromatografía para la determinación de aclidinio y tiotropio se efectuó en una columna Spherisorb ODS2, 5 µm, 150 x 4,6 mm (Waters Ass.) con una

precolumna Guardapack μ Bondapak CN (Waters Ass.) y una fase móvil (50:50 v/v para aclidinio y 22:78 v/v para tiotropio) de acetonitrilo:solución tampón de fosfato de sodio 20 mM, a pH 3,0, que contenía trietilamina al 0,2% a un caudal de 1 ml/min. Los tiempos de retención aproximados para aclidinio y tiotropio fueron 9,8 y 9,5 minutos, respectivamente. La cromatografía para la determinación de ipratropio se efectuó en una columna Symmetry C18, 5 μ m, 150 x 4,6 mm (Waters Ass.) y una fase móvil (12:88 v/v) de acetonitrilo:solución tampón de fosfato de sodio 20 mM, a pH 3,0, que contenía trietilamina al 0,2% a un caudal de 1 ml/min. El tiempo de retención aproximado de tiotropio fue 9,5 minutos. La extracción de aclidinio, tiotropio e ipratropio del plasma se realizó en cartuchos C2 (Baker) activados con 1,5 ml de acetonitrilo y acondicionados con 1,5 ml de agua. Las muestras de plasma, diluidas previamente con 1 ml de una solución tampón de acetato de sodio 20 mM, a pH 4,0, se cargaron en los cartuchos C2. Después de lavar los cartuchos con 1 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo:agua (40:60, v/v) para aclidinio, o 3 ml de agua para tiotropio, o 1 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo:agua (10:90, v/v) para ipratropio, se eluyeron los componentes remanentes con la fase móvil durante 1 minuto. No había picos endógenos significativos en los tiempos de retención de los analitos que pudieran interferir con su cuantificación. La recuperación de aclidinio fue aproximadamente de 95% en el plasma humano. La recuperación de tiotropio e ipratropio en el plasma fue de entre 80 y 100%. Para determinar la estabilidad del glicopirrolato en el plasma humano se utilizaron esencialmente los mismos procedimientos que para los otros tres fármacos. El límite inferior de cuantificación se estableció a 5 ng/ml para todos los analitos.

El aclidinio se hidroliza rápidamente en el plasma humano en sus metabolitos alcohol y ácido. En ambos metabolitos de aclidinio se valoró su unión a los receptores muscarínicos humanos M1, M2, M3 y M4 y se comprobó que estaban desprovistos de afinidad significativa hacia estos receptores. La semi-vida plasmática en el plasma de aclidinio es inferior a 5 minutos en los seres humanos. Por otra parte, el aclidinio es estable en soluciones acuosas ácidas ($\text{pH} \leq 4$) mientras que a pH neutro o básico tiene lugar la escisión hidrolítica del enlace éster.

En contraste, los otros tres ésteres antimuscarínicos son bastante resistentes a la degradación por esterasas en el plasma. La degradación en el plasma del tiotropio (16%), ipratropio (0%) y glicopirrolato (9%) no es significativa biológicamente durante el tiempo de este estudio (60 min).

Ejemplo 2

Estudio clínico en fase I: El bromuro de aclidinio se analizó en un estudio en fase I, doble ciego, controlado con placebo y parcialmente cruzado, para valorar la actividad, farmacocinética y tolerabilidad del aclidinio.

Métodos: A 12 voluntarios varones sanos se les asignó aleatoriamente 1 de 4 secuencias de tratamiento que comprendían dosis únicas de aclidinio (50, 300 y 600 microgramos) o placebo administrado por un inhalador de polvo seco. El periodo de eliminación por lavado entre administraciones fue al menos de 6 días. Los criterios de valoración de la eficacia fueron la conductancia específica de las vías respiratorias (sGaw), la resistencia de las vías respiratorias (Raw) y la hiperreactividad bronquial (PC35 sGaw metacolina).

Resultados: el aclidinio aumentó significativamente la conductancia sGaw en todos los controles (1-24 h, $p < 0,001$ frente al placebo). Correspondientemente, la Raw fue disminuida significativamente por el aclidinio en todos los controles excepto a 1 h y a las 24 h ($p < 0,001$ frente al placebo). 300 y 600 microgramos de aclidinio también redujeron significativamente la PC35 sGaw metacolina en todos los controles posteriores a la administración ($p < 0,001$ frente al placebo): las dosis de metacolina requeridas para disminuir sGaw en un 235% fueron 142,7 y 181,7 frente a 27,1 mg/ml, para 300 y 600 microgramos de aclidinio frente al placebo, respectivamente, a las 24 h; y 207,1 y 256,0 frente a 35,5 mg/ml, respectivamente, a las 2 h. Ni el aclidinio ni sus metabolitos fueron detectados en el plasma ni se registraron casos adversos relacionados con el fármaco en estudio.

Conclusión: El aclidinio proporciona una protección significativa y de acción prolongada frente a la broncoconstricción inducida por metacolina en voluntarios varones sanos, lo que demuestra su idoneidad para una dosis única diaria, a pesar de que los niveles en el plasma no sean detectables.

Ejemplo 3

Estudio clínico en fase II: Una prueba doble ciego controlada por placebo, cruzada y aleatoria, valora la farmacodinámica, la farmacocinética y la tolerabilidad del aclidinio y sus efectos en pacientes con EPOC.

Métodos: A hombres con EPOC [FEV1 (fracción de expulsión forzada de aire en 1 segundo) $< 65\%$ del valor predicho] con reversibilidad demostrada de las vías respiratorias al ipratropio se les asignó aleatoriamente 1 de 4 secuencias de tratamiento que comprendían dosis únicas de aclidinio (100, 300 y 900 microgramos) y placebo administrado por un inhalador de polvo seco con un periodo de eliminación por lavado de

1 semana entre dosis. Las medidas de la función pulmonar incluían FEV1 y FVC (capacidad vital forzada).

Resultados: En el estudio participaron 17 hombres (edad media 63,5 años y FEV (volumen de expulsión forzada) medio, 1,63 litros). El aclidinio (100, 300 y 900 microgramos) aumentó significativamente el AUC del FEV1 medio (0-24)/24 en comparación con el placebo (1,800 [p=0,002], 1,798 [p<0,0001] y 1,827 [p<0,0001] litros frente a 1,597 litros, respectivamente). El aumento del FEV1 era estadísticamente significativo a las 24 h para todas las dosis. El aclidinio a dosis de 300 y 900 microgramos produce mayores efectos sobre el FEV1 máximo y el tiempo transcurrido hasta el efecto máximo es menor que con la dosis de 100 microgramos. Tendencias similares se observaron con FVC. No se detectaron niveles en plasma de aclidinio ni de su metabolito alcohol; pueden detectarse bajos niveles de su metabolito ácido con la dosis de 900 microgramos. El aclidinio se tolera bien: sólo aparecieron 6 casos de cefalea leve o moderada (frente a 2 con el placebo) y 1 de sudación ligeramente creciente relacionados con el tratamiento.

Conclusión: Las dosis únicas de aclidinio (100, 300 y 900 microgramos) producen una broncodilatación rápida y de acción prolongada en pacientes con EPOC, a pesar de que los niveles en el plasma no sean detectables.

REIVINDICACIONES

1. Uso de aclidinio, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o un estado respiratorio en un paciente por inhalación, sin producir en dicho paciente efectos antimuscarínicos sistémicos.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad respiratoria es una enfermedad que puede ser tratada, mejorada o inhibida por un antagonista de los receptores muscarínicos.
3. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la enfermedad o el estado respiratorio se selecciona de bronquitis aguda o crónica, enfisema, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente sufre o es susceptible de sufrir un estado que puede ser agravado por la actividad antimuscarínica sistémica.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el paciente sufre o es susceptible de sufrir uno o más estados seleccionados de:
 - i. esquizofrenia, disminución de la concentración, confusión, agitación, delirio, falta de atención, disminución de la memoria y depresión respiratoria,
 - ii. glaucoma, xeroftalmía, aumento del tamaño de las pupilas, visión borrosa y aumento de la presión intraocular,
 - iii. próstata dilatada u obstruida y dificultad urinaria,
 - iv. estrechamiento u obstrucción del intestino delgado, colon dilatado, estreñimiento crónico, esófago inferior dilatado, disminución de la motilidad gástrica y estreñimiento,
 - v. xerostomía, irritación de garganta y disminución de la sudación,
 - vi. enfermedad cardiovascular (incluyendo cualquiera de reestenosis, arterioesclerosis, estado previo a un ictus o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), arritmia y taquicardia,
 - vii. enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, y
 - viii. miastenia grave.

6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente es un hombre.
7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente tiene más de sesenta años.
8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente pretende conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento.
9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente está recibiendo un segundo fármaco que es un agente anticolinérgico sistémicamente activo o un agente que puede provocar o agravar cualquiera de los estados definidos en la reivindicación 5.
10. Uso de acuerdo con reivindicación 9, en el que el segundo fármaco se selecciona de antipsicóticos atípicos, antidepresivos tricíclicos y antihistaminas.
11. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente está recibiendo un fármaco que está destinado a mejorar la función de la acetilcolina.
12. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el aclidinio está en forma de bromuro de aclidinio.
13. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el aclidinio está en forma de un polvo seco adecuado para inhalación.
14. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de mono-, di- o poli-sacáridos y azúcares alcoholes.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el vehículo es lactosa.
16. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el efecto antimuscarínico sistémico que ha de evitarse se selecciona de xerostomía, irritación de garganta, disminución de la sudación, aumento del tamaño de las pupilas,

visión borrosa, aumento de la presión intraocular, aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, dificultad urinaria, próstata dilatada u obstruida, disminución de la motilidad gástrica, estreñimiento, disminución de la concentración, confusión, agitación, delirio, falta de atención, disminución de la memoria, y depresión respiratoria.

17. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el paciente recibe uno o más medicamentos adicionales para el tratamiento de la enfermedad o el estado respiratorio.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el medicamento adicional para el tratamiento de la enfermedad o el estado respiratorio se selecciona de agonistas β -adrenérgicos, corticoesteroides o glucocorticoides, inhibidores de PDE IV, antihistaminas, anticuerpos anti-IgE, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de egfr-quinasa, inhibidores de la quinasa p38 y/o antagonistas del receptor NK1.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el medicamento adicional se selecciona de corticoesteroides y/o agonistas β -adrenérgicos.

20. Aclidinio, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 12 y 13, o un medicamento como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 14 y 15, para uso en el tratamiento o prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en un paciente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 a 11 y 17 a 19, sin producir en dicho paciente los efectos antimuscarínicos sistémicos que se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 16.

21. Un método para tratar o prevenir, por inhalación, una enfermedad o estado respiratorio como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en un paciente que necesite dicho tratamiento, siendo dicho paciente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 a 11 y 17 a 19, sin producir en dicho paciente los efectos antimuscarínicos sistémicos que se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 16, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de aclidinio, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 12 y 13 o un medicamento como se ha definido en la reivindicación 14 ó 15.

22. Una composición farmacéutica, para uso en el tratamiento o prevención, por inhalación, de una enfermedad o estado respiratorio como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en un paciente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 a 11 y 17 a 19, sin producir en dicho paciente efectos antimuscarínicos sistémicos como se ha definido en la reivindicación 1 o 16, comprendiendo dicha composición farmacéutica un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, aclidinio, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 12 y 13.

23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es como se ha definido en la reivindicación 14 ó 15.

RESUMEN

La invención proporciona métodos para el tratamiento por inhalación de una enfermedad o estado respiratorio en un paciente que necesite dicho tratamiento sin producir en dicho paciente efectos antimuscarínicos sistémicos, comprendiendo administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de aclidinio.

Colo: 17153 841 002 7
JFR\JFR\ID-154306\WPC17153

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/000782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/439 A61P11/06 A61P11/08

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOLFINO N A: "DRUGS IN CLINICAL DEVELOPMENT FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE" RESPIRATION, KARGER, BASEL, CH, vol. 72, no. 1, 2005, pages 105-112, XP008050164 ISSN: 0025-7931 page 106, right-hand column, paragraph 2 table 1	1-23
X	WO 2005/115462 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA [ES]; GRAS ESCARDO JORDI [ES]; LLENAS CALVO JE) 8 December 2005 (2005-12-08) page 8, paragraph 2 page 11, paragraph 3 page 12, paragraph 2 page 24, paragraph 3 - paragraph 5 claims 1,2,4,16,17	1-23
	-/--	

☒ 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

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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2008

Date of mailing of the international search report

18/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/000782

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/097126 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PARK) 20 October 2005 (2005-10-20) page 15 page 18, line 15 page 35	1-23
A	ALABASTER V A: "DISCOVERY & DEVELOPMENT OF SELECTIVE M3 ANTAGONISTS FOR CLINICAL USE" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Vol. 60, no. 13/14, 1997, pages 1053-1060, XP001056370 ISSN: 0024-3205 the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/000782

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.:
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 allsearchable 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 reportcovers 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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 21 is 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 or composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/000782

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005115462 A	08-12-2005	AR 049066 A1	21-06-2006
		AU 2005247103 A1	08-12-2005
		AU 2005247107 A1	08-12-2005
		AU 2005247108 A1	08-12-2005
		BE 1016608 A5	06-02-2007
		BR PI0511656 A	02-01-2008
		BR PI0511660 A	02-01-2008
		BR PI0511662 A	02-01-2008
		BR PI0511666 A	02-01-2008
		BR PI0511667 A	02-01-2008
		BR PI0511669 A	02-01-2008
		CA 2533061 A1	08-12-2005
		CA 2568566 A1	08-12-2005
		CA 2569077 A1	08-12-2005
		CH 696962 A5	29-02-2008
		CN 1960759 A	09-05-2007
		CN 1960760 A	09-05-2007
		CN 101018566 A	15-08-2007
		CN 1960761 A	09-05-2007
		CN 1972716 A	30-05-2007
		CN 1960762 A	09-05-2007
		EP 1761280 A1	14-03-2007
		EP 1763368 A1	21-03-2007
		EP 1763369 A1	21-03-2007
		WO 2005115466 A1	08-12-2005
		WO 2005115467 A1	08-12-2005
		ES 2257152 A1	16-07-2006
		FR 2870744 A1	02-12-2005
		GB 2419819 A	10-05-2006
		GR 2005100269 A	31-12-2005
		HK 1090306 A1	04-05-2007
		IE 20050366 A1	30-11-2005
		JP 2006527183 T	30-11-2006
		JP 2008500986 T	17-01-2008
		JP 2008500987 T	17-01-2008
		JP 2008500990 T	17-01-2008
		KR 20070024556 A	02-03-2007
		LU 91214 A1	26-01-2006
		MC 200083 A	07-12-2005
		MX PA06004124 A	27-06-2006
		NL 1029151 C2	22-06-2006
		NL 1029151 A1	05-12-2005
		NZ 544539 A	28-09-2007
		SI 21784 A	31-12-2005
		US 2005267135 A1	01-12-2005
		US 2005288266 A1	29-12-2005
		US 2005267078 A1	01-12-2005
		US 2006154934 A1	13-07-2006
		US 2006205702 A1	14-09-2006
WO 2005097126 A	20-10-2005	CA 2560131 A1	20-10-2005
		DE 102004016179 A1	20-10-2005
		EP 1732553 A1	20-12-2006
		JP 2007530611 T	01-11-2007
		US 2006030579 A1	09-02-2006

49

J.A.KEMP & CO.

14 SOUTH SQUARE, GRAY'S INN
LONDON WC1R 5JJ

WIPO,
34 chemin des Colombettes,
1211 Genève 20,
Switzerland.

TELEPHONE: + 44 20 7405 3292
FACSIMILE: + 44 20 7242 8932
E-MAIL: mail@jakemp.com
WEBSITE: www.jakemp.com

8 July 2009

Dear Sirs,

Re : (1) PCT Application PCT/EP08/000782
(2) PCT Application PCT/EP08/000975
(3) PCT Application PCT/EP08/001616
(4) PCT Application PCT/EP08/003357
(5) PCT Application PCT/EP08/006573
(6) PCT Application PCT/EP08/009469

Change of Company Name from
Laboratorios Almirall, S.A. to Almirall, S.A.

Our Ref : H.3596 /PAC

We enclose a copy of a Notarial Declaration verifying the change of company name to Laboratorios Almirall, S.A. to **ALMIRALL, S.A.**

Please amend your records and notify the national offices of the relevant designated states in good time so that the applications enter the national phase in all the designated states in the new name of the company.

5 further copies of this letter and enclosure are attached hereto for each of the official files.

Kindly acknowledge receipt of this letter by signing and returning the attached copy.

Yours faithfully,

J.A. KEMP & CO.

OXFORD OFFICE: MAGDALEN CENTRE · THE OXFORD SCIENCE PARK · OXFORD OX4 4GA
TELEPHONE: + 44 1865 784760 · FACSIMILE: + 44 1865 784775

MUNICH OFFICE: BAYER KARREE · HAYERSTRASSE 83 · D-80335 MÜNCHEN · GERMANY
TELEPHONE: + 49 89 24 22 97 340 · FACSIMILE: + 49 89 24 22 97 350

M L S AYERS, BSC, EPA, CPA.
G C WOODS, MA, EPA, CPA.
M A MARSHALL, BSC, EPA, CPA. *
A J WEBB, MA, EPA, CPA.
M J NICHOLLS, MA, EPA, CPA. *
N J K PRICE, BSC, EPA, CPA. *
C M KEEN, MA, EPA, CPA.
J G LEEMING, MA, EPA, CPA.
S L SMITH, MA, EPA, CPA.
J E BENSON, BSC, EPA, CPA.
DR. T J DUCKWORTH, EPA, CPA.
S M WRIGHT, BSC, EPA, CPA. *
P J H CAMPBELL, MA, EPA, CPA.

C H MERRYWEATHER, BA, EPA, CPA.
S E ROQUES, MA, EPA, CPA. *
A BENTHAM, MA, EPA, CPA.
R C SRINIVASAN, MA, EPA, CPA.
J A FISH, LLB, LL.M. *
J H SEXTON, BSC, EPA, CPA. *
G W MCCLUSKIE, BSC, EPA, CPA. *
DR. R E TYSON, EPA, CPA.
DR. S ALLI, EPA, CPA.
M P ROBERTS, MEng, EPA, CPA.
A L SIMONS, MChem, EPA, CPA.
DR. P M TUXWORTH, EPA, CPA.
DR. M P JACKSON, EPA, CPA.

DR. D POWER, EPA, CPA.
T J B HOPKIN, MA, MEng, EPA, CPA.
DR. H FORD, EPA, CPA.

ASSOCIATES :-
S A CURRAN, MA, EPA, CPA.
DR. S A RAYNOR, EPA, CPA.
S P A STANES, LLB. *
L J GARLICK, MA, MScI, EPA, CPA.
DR. L P CHAPMAN, EPA, CPA.
C V DERHAM, MScI, EPA, CPA.
DR. P J SILCOCK, EPA, CPA.
DR. J A THIRNER, EPA, CPA.
K J GREHAN, MChem, EPA, CPA.

DR. D FORSYTHE, EPA, CPA.
DR. J F PERKINS, LLB, EPA, CPA.
C STIRLING, MA. *
DR. D P O'BRIEN, EPA, CPA.
R S MILLER, LLB. *
K M FITCHETT, LLB.
DR. S TURBERVILLE, EPA.
DR. J N MILES, EPA.

CONSULTANT :-
A M SENIOR, MA, EPA, CPA.

* SMTMA
* European Trade Mark Representative

8S4803813

01/2008



DECLARACION DE CAMBIO DENOMINACION DE COMPAÑIA
DECLARATION OF CHANGE OF COMPANY'S NAME.

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, España.

I, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notary member of the Illustrious National Notarial Association of Catalonia, with residence in Barcelona, Spain.

CERTIFICO:

Que ha sido adoptada su denominación social actual por acuerdo de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada ante el Notario de Barcelona, Don Enrique Viola Tarragona, el día 22 de mayo de 2.009, mediante escritura autorizada por el citado Notario de Barcelona, Don Enrique Viola Tarragona, el día 28 de mayo de 2.009, número 3.448 de protocolo, que fue inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona el día 9 de junio de 2.009, al Tomo 39.553, folio 132, hoja número B-28.089, inscripción 143ª.

CERTIFY:

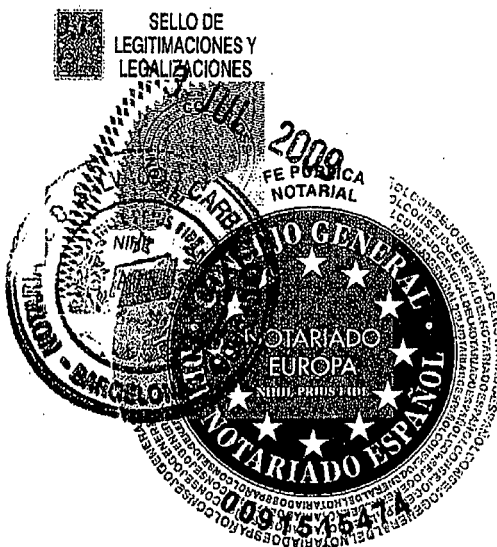
That adopted its current name by agreement of the Annual Ordinary General Shareholders Meeting held before the Notary of Barcelona, Enrique Viola Tarragona, on May 22 of 2009, by authorized Deed approved by said Notary of Barcelona, Enrique Viola Tarragona, on May 28th of 2009, protocol number 3.448, which was registered in the Barcelona Mercantile on 9 June 2009, Volume 39.553, folio 132, sheet number B-28.089, entry 143.

Laboratorios Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, número 151.
08022 Barcelona, Spain.

Cambio su nombre a
 Adopted the name of

Almirall, S.A.

Barcelona, 3 de Julio de 2.009.
 Barcelona, 3 July 2.009.



52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-088171- -00000-0000

Fecha: 2009-08-21 17:29:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,285
FECHA : JULIO 22 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			53119	21/07/2009	500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020: 17153-841-002-7.

53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-088171- -00000-0000

Fecha: 2009-08-21 17:29:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,286
FECHA : JULIO 22 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			53119	21/07/2009	500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 17153-841-002-7,

54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 54,926
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-088171- -00000-0000

Fecha: 2009-08-21 17:29:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	128402573	27/07/2009	34,414,220.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
TOTAL :			\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

002017153 - 841 - 0027.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 60,422
FECHA : AGOSTO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-088171- -00000-0000

Fecha: 2009-08-21 17:29:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854616	14/08/2009	13,600,000.00

***** 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 CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 17153 - 841 - 002 - 7

96
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 09-088171- -00000-0000

Fecha: 2009-08-21 17:29:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 55



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

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 ☐

Claudia M. Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

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

57

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL, S.A

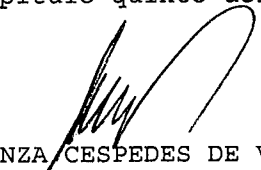
REFERENCIA	Radicación No.	9 88171
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/000782
	Fecha inicio fase nacional	21/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10811

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall