



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-207672-00000-0000

Fecha: 2014-09-18 16:30:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-088319-00015-0000

Fecha: 2014-09-18 16:30:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO **“COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE  
LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DE  
ADRENO-RECEPTOR BETA-2”**

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

71. SOLICITANTE **GLAXO GROUP LIMITED**

DOMICILIO **MIDDLESEX, REINO UNIDO**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **18 SEP 2014**

(FORMA P 10)



No. 12-088319-00015-0000

Fecha: 2014-09-18 16:30:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4



No. 14-207672-00000-0000

Fecha: 2014-09-18 16:30:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES**

**Trámite: 11**  
**Evento: 378**  
**Actuación: 851**

**1. Identificación del Trámite**

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

**2. Datos del Solicitante:**Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒**GLAXO GROUP LIMITED**

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

**ALICIA LLORED RICAURTE**

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☒

Documento de Identificación

☒ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro Número**39.690.713**

| Nacionalidad / País de Constitución       | Dirección y Domicilio del Titular                                                  | Ciudad            |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Reino Unido                               | Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,<br>Greenford Middlesex UB6 0NN, Reino Unido | Middlesex         |
| Dirección Electrónica                     |                                                                                    | Número Telefónico |
| notificacionespatentes@lloredacamacho.com |                                                                                    | 3264270           |
| Fax                                       |                                                                                    | Número Telefónico |
| 6069701                                   |                                                                                    | 3264270           |

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

**3. Datos del Apoderado:****LLORED RICAURTE ALICIA**

Apellidos y Nombre

**C.C. 39.690.713**

Documento de Identificación

**53.215**

Tarjeta Profesional

| Dirección y Domicilio                     |  | Ciudad            |
|-------------------------------------------|--|-------------------|
| Calle 72 No. 5-83 Piso 5º                 |  | Bogotá D.C.       |
| Dirección Electrónica                     |  | Número Telefónico |
| notificacionespatentes@lloredacamacho.com |  | 3264270           |
| No. Fax                                   |  | Número Telefónico |
| 6069701                                   |  | 3264270           |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general \_\_\_\_\_

|                                                                                      |                                                                                                       |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. Datos del Trámite                                                                 |                                                                                                       |                                                                                    |
| <div>CONVERSIÓN</div> <div>Expediente No.<br/>_____<br/>De: _____<br/>A: _____</div> | <div>DIVISIÓN</div> <div>Expediente No.<br/><u>12-088.319</u><br/>No. Divisionales<br/><u>1</u></div> | <div>FUSIÓN</div> <div>Expediente No.<br/>_____<br/>Expediente No.<br/>_____</div> |

|                                              |                              |
|----------------------------------------------|------------------------------|
| 5. Comprobante de Pago No. <u>14-0079621</u> | Fecha: <u>Julio 28, 2014</u> |
|                                              |                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. Anexos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <div><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.</div> <div><input type="checkbox"/> Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético</div> |

|                         |                            |                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Firma                |                            |  |
| ALICIA LLOREDA RICAURTE | Representante Apoderado    | Firma                                                                                |
| Nombre y apellidos      | C.C. 39.690.713 de Usaquén | 53.215                                                                               |
| Identificación          | Tarjeta Profesional        |                                                                                      |

|                                                                                                                                                                         |  |                                                                      |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                        |  | PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA<br>RELACIÓN DE ANEXOS |  |
| Dependencia:<br><br><div style="text-align: center;">2020</div>                                                                                                         |  | Fecha: <u>14</u> / <u>9</u> / <u>18</u> /<br>AAAA MM DD              |  |
| Tipo de Radicación: Entrada: <input checked="" type="checkbox"/> Salida: <input type="checkbox"/> Traslado: <input type="checkbox"/> Convenio: <input type="checkbox"/> |  | Recorrido:<br><br><div style="text-align: center;">4</div>           |  |
| Radicador:                                                                                                                                                              |  | Planilla: ~                                                          |  |

| ID | No. Radicación | Consecutivo | Item |
|----|----------------|-------------|------|
| 1  | 12-88319       | 015         |      |
| 2  | 14-207672      | 0           |      |
| 3  |                |             |      |
| 4  |                |             |      |
| 5  |                |             |      |
| 6  |                |             |      |
| 7  |                |             |      |
| 8  |                |             |      |
| 9  |                |             |      |
| 10 |                |             |      |
| 11 |                |             |      |
| 12 |                |             |      |
| 13 |                |             |      |
| 14 |                |             |      |
| 15 |                |             |      |
| 16 |                |             |      |
| 17 |                |             |      |

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

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Observaciones:<br>El cd anexo contiene 6 archivos en formato PDF,<br>los cuales son procesados y subidos al sistema<br><br><div style="text-align: right;">Claudia B</div> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0079621

Bogotá D.C., Julio 28 de 2014 - 14:34:36

RECIBIDO DE : LLOREDA &amp; CIA. S.A.

NI 830.022.145

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 636817845 | 28/07/2011 | 7.710.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                                     | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION | 464.000.00    | 464.000.00   |
|       |                         |                                                              |               | \$464.000.00 |

SON: \*\*CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-207672- -00000-0000

Fecha: 2014-09-18 16:30:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-088319- -00015-0000

Fecha: 2014-09-18 16:30:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

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

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

Julio 28 de 2014 - 14:34:40

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 14 - 0012472**

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 17:05:34

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR PAGO    |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|------------|
| RECIBO DE CA | 999999999 | 12461  | 03/02/2014 |            | 1.000.00   |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134866 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134867 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134868 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134869 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134870 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134871 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134872 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134873 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134874 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS

93.000.00

93.000.00

**\$93.000.00**

**SON: \*\*NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIE**

Responsable: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 14-207672- -00000-0000**

Fecha: 2014-09-18 16:30:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 12-088319- -00015-0000**

Fecha: 2014-09-18 16:30:00

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 851 DIVISIONAL

Folios: 4

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

Web: [www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co) e-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 3 de 2014 - 17:05:38

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

---

**PODER**

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

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.



**APOSTILLA**

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

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

**CERTIFICADO**

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

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Exteriores y del Commonwealth

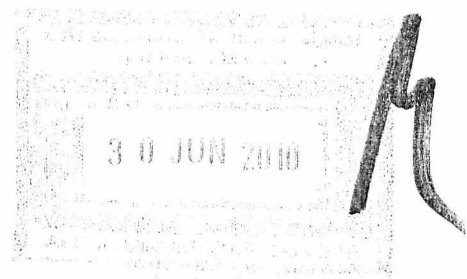
Por el Secretario de Estado

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

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

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



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

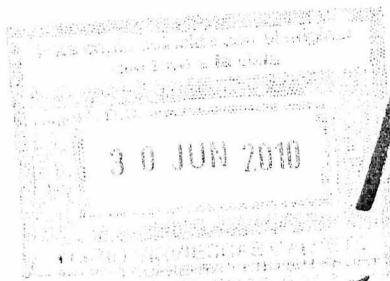
**CERTIFICO:**

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

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

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

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



**Martin Emil BUCHNER**  
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

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

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

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

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

Dado y firmado

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

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

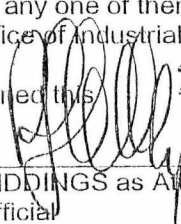
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

Given and signed this

23 AUG 2004

  
Peter John GIDDINGS as Attorney and  
Authorised Official  
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

30 JUN 2010

## REIVINDICACIONES

1. Un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende:

5 a) bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano; y

b) trifenil-acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol.

2. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  
10 el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano y el trifenil-acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol se presentan en una forma adaptada para su administración separada, en secuencia, o simultánea.

3. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en una forma adecuada para su administración mediante inhalación por medio de un dosificador de medicamento seleccionado a partir de un inhalador de depósito de polvo seco, un inhalador de polvo seco en dosis unitaria, un inhalador de polvo seco en múltiples dosis previamente medidas, un inhalador nasal, o un  
15 inhalador presurizado de dosis medida.

4. Un producto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano y el trifenil-acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-  
20 metil)-fenol se presentan en composiciones en polvo seco separadas, o en una composición en polvo seco mezclada.

5. Un producto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde cada composición contiene un vehículo, el cual es lactosa.

6. Un producto de acuerdo con la reivindicación 4 o con la  
25 reivindicación 5, en donde cada composición contiene un agente

ternario.

7. Un producto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente ternario es estearato de magnesio, presente en una cantidad de aproximadamente el 0.6 por ciento en peso/peso en la  
5 composición de bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, y/o en una cantidad de aproximadamente el 1.0 por ciento en peso/peso en una composición de trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol.

10 8. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde las composiciones separadas mencionadas están en una forma de dosis unitaria, y además en donde la forma de dosis unitaria es una cápsula, un cartucho, o un paquete de burbujas.

9. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano está presente en una cantidad de 125 microgramos/dosis o de 62.5 microgramos/dosis.

15 10. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol está presente en una cantidad de 25 microgramos/dosis.

20 11. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el cual además comprende el S-fluoro-metil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona).

25 12. Un producto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el S-fluoro-metil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-

carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -  
carbotioico (furoato de fluticasona) está presente en una cantidad de  
100 microgramos/dosis.

13. Un inhalador de polvo seco que contiene un producto  
5 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

10

15

20

25

|                                                                                                                               |                                                       |                                                                                                                                                                             |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                              |                                                       | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b> |                        |
| (21) No. de solicitud:                                                                                                        |                                                       | (51) Int Cl: A61K 31/138                                                                                                                                                    |                        |
| (22) Fecha de solicitud: 28-05-12                                                                                             |                                                       | (71) Solicitante(s): <b>GLAXO GROUP LIMITED</b>                                                                                                                             |                        |
| (30) Prioridad                                                                                                                | (31) <b>No. Prioridad</b><br>0921075.8                | (32) <b>Fecha</b><br>01-12-09                                                                                                                                               | (33) <b>País</b><br>GB |
|                                                                                                                               |                                                       | (72) Inventor(es): BAKER, Darrell; BRUCE, Mark; CRATER, Glenn; NOGA, Brian; THOMAS, Marian y WIRE, Patrick.                                                                 |                        |
|                                                                                                                               |                                                       | (74) Apoderado: <b>ALICIA LLOREDA RICAURTE</b>                                                                                                                              |                        |
| (85)                                                                                                                          | Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-12           | (87) Publicación internacional                                                                                                                                              |                        |
| (86)                                                                                                                          | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT | Fecha: <b>09-06-11</b>                                                                                                                                                      |                        |
|                                                                                                                               | Fecha de presentación de la solicitud: 29-11-10       | No. publicación: <b>WO 2011/067212 A1</b>                                                                                                                                   |                        |
|                                                                                                                               | No. de solicitud: <b>PCT/EP2010/068429</b>            |                                                                                                                                                                             |                        |
| (54) Titulo: <b>“COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2”</b> |                                                       |                                                                                                                                                                             |                        |

**Resumen.-**

Se proporcionan combinaciones novedosas de un antagonista de los receptores muscarínicos de acetil-colina y un agonista beta-2 para su administración inhalada por medio de la nariz o la boca, y métodos para su uso.

**Sector:** Preparaciones medicinales que contienen principios activos orgánicos, particularmente ariloxialquilaminas y/o compuestos heterocíclicos que tienen anillos de seis miembros con un nitrógeno como único heteroátomo del anillo, en donde el anillo forma parte de un sistema de anillo puenteado tipo quinuclidina. Dichos principios activos corresponden a fármacos para desórdenes del sistema respiratorio, particularmente antiasmáticos y broncodilatadores.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div><div>Industria y Comercio</div><div>SUPERINTENDENCIA</div></div> <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO</div> <div>PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PCT <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/></div> |  |
| (21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-05-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 31/138                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| (72) Inventor(es): BAKER, Darrell; BRUCE, Mark; CRATER, Glenn; NOGA, Brian; THOMAS, Marian y WIRE, Patrick.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| 0921075.8 01-12-09 GB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 29-11-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| No. de solicitud: PCT/EP2010/068429                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| (87) Publicación internacional:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| Fecha: 09-06-11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| No. Publicación: WO 2011/067212 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| (54) Título: COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| (57) Resumen - Reivindicación(es):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| Resumen.-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| Se proporcionan combinaciones novedosas de un antagonista de los receptores muscarínicos de acetil-colina y un agonista beta-2 para su administración inhalada por medio de la nariz o la boca, y métodos para su uso.                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Sector: Preparaciones medicinales que contienen principios activos orgánicos, particularmente ariloxialquilaminas y/o compuestos heterocíclicos que tienen anillos de seis miembros con un nitrógeno como único heteroátomo del anillo, en donde el anillo forma parte de un sistema de anillo puenteado tipo quinuclidina. Dichos principios activos corresponden a fármacos para desórdenes del sistema respiratorio, particularmente antiasmáticos y broncodilatadores.      |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div><div>Industria y Comercio</div><div>SUPERINTENDENCIA</div></div> <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS</div> <div>PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PCT <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/></div> |  |
| (21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-05-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 31/138                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| (72) Inventor(es): BAKER, Darrell; BRUCE, Mark; CRATER, Glenn; NOGA, Brian; THOMAS, Marian y WIRE, Patrick.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 0921075.8 01-12-09 GB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 29-11-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| No. de solicitud: PCT/EP2010/068429                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| (87) Publicación internacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Fecha: 09-06-11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| No. publicación: WO 2011/067212 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| (54) Título: COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |

**COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS  
RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL  
ADRENO-RECEPTOR BETA-2**

**5                    RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Se proporcionan combinaciones novedosas de un antagonista de los receptores muscarínicos de acetil-colina y un agonista beta-2 para su administración inhalada por medio de la nariz o la boca, y  
10      métodos para su uso.

**SECTOR:** Preparaciones medicinales que contienen principios activos orgánicos, particularmente ariloxialquilaminas y/o compuestos heterocíclicos que tienen anillos de seis miembros con  
15      un nitrógeno como único heteroátomo del anillo, en donde el anillo forma parte de un sistema de anillo puenteado tipo quinuclidina. Dichos principios activos corresponden a fármacos para desórdenes del sistema respiratorio, particularmente antiasmáticos y broncodilatadores.

20

25

**COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS  
RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL  
ADRENO-RECEPTOR BETA-2**

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a productos y composiciones farmacéuticas para usarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, y enfermedades relacionadas.

Más particularmente, esta invención se refiere a la combinación  
10 de un antagonista de los receptores muscarínicos y un agonista del adreno-receptor beta-2, y al uso de esta combinación en el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor muscarínico de acetil-colina M3 y/o el adreno-receptor beta-2.

De una manera más particular, esta invención se refiere a  
15 novedosos productos de combinación farmacéutica que comprenden trifetil-acetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol y bromuro de 4-[hidroxi-(difetil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, y al uso de estos productos de combinación en  
20 medicina, en particular en el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor muscarínico de acetil-colina M3 y/o por el adreno-receptor beta-2, por ejemplo, en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

25 Los agonistas selectivos del adreno-receptor  $\beta_2$  se han

utilizado en la profilaxis y el tratamiento de las condiciones clínicas para las cuales se haya indicado un agente broncodilatador. Estas condiciones incluyen las enfermedades asociadas con obstrucción del flujo de aire, tales como las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y con jadeo, enfisema), asma, infección del tracto respiratorio, y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis estacional y alérgica).

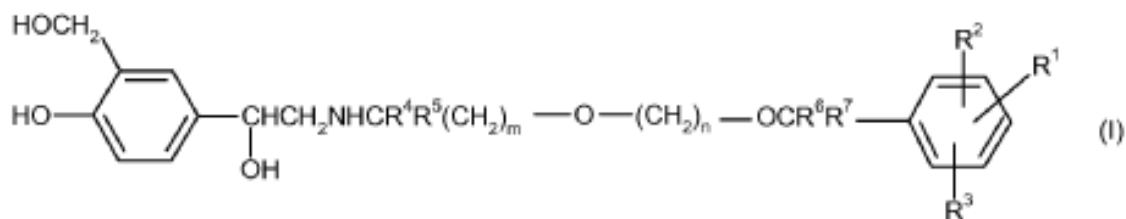
En particular, el asma y otros trastornos relacionados se tratan típicamente con los agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2 (agonistas beta-2) debido a que proporcionan un efecto broncodilatador al paciente, lo cual da como resultado el alivio de los síntomas de la falta de respiración. Dentro de la clase de los agonistas beta-2, en la actualidad existen compuestos de corta acción disponibles para el alivio inmediato, tales como salbutamol, biltolterol, pirbuterol, y terbutalina. También existen compuestos de acción más larga comercialmente disponibles, tales como salmeterol y formoterol. El salmeterol está disponible mediante una prescripción para usarse dos veces al día en el tratamiento de asma.

Durante las últimas dos décadas, se han llegado a establecer bien los agentes anti-colinérgicos inhalados como broncodilatadores bien tolerados y efectivos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). El tratamiento con anticolinérgicos mejora de una manera significativa el FEV<sub>1</sub> (volumen de espiración forzada en 1 segundo), los síntomas de h́per-inflación

pulmonar en reposo y dinámica, y la capacidad de ejercicio, y reduce las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En la actualidad, solamente están disponibles unos cuantos broncodilatadores anticolinérgicos inhalados: el bromuro de ipratropio de corta acción (ipratropio; dosificado cuatro veces al día),  
 5 y bromuro de oxitropio, y el bromuro de tiotropio de larga acción (tiotropio; dosificado una vez al día).

La Publicación Internacional Número WO 03/024439 describe los compuestos de la fórmula general:

10

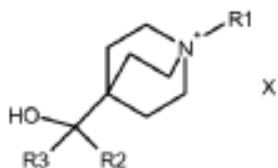


15

y las sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

El compuesto de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol se describe  
 20 específicamente en la Publicación Internacional Número WO03/024439, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en particular las sales de acetato, trifenil-acetato, α-fenil-cinamato, 1-naftoato y (R)-mandelato.

La Publicación Internacional Número WO2005/104745 describe  
 25 los compuestos de la fórmula:



5

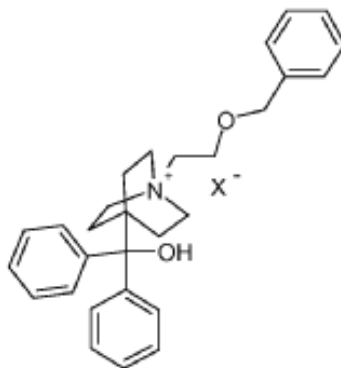
La Publicación Internacional Número WO2005/104745 describe específicamente el compuesto de bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un novedoso producto de combinación farmacéutica, el cual comprende los agentes terapéuticos:

a) un compuesto de la fórmula:

15



20

Compuesto (I)

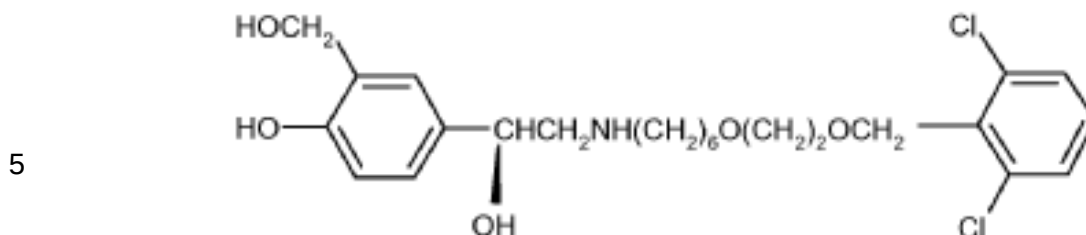
en donde:

$X^-$  es un anión farmacéuticamente aceptable;

25

y

b) un compuesto de la fórmula:



Compuesto (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10        Posteriormente en la presente, el compuesto (II) se puede referir a la base libre ilustrada anteriormente, y/o a una o más sales de la misma, como sea dictado por el contexto.

En una modalidad, el producto de combinación farmacéutica comprende trifenil-acetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol y  
15        bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano.

En una modalidad, el trifenil-acetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-  
20        metil)-fenol y el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano son los únicos ingredientes activos en este producto de combinación farmacéutica.

En otra modalidad, el producto de combinación farmacéutica del compuesto (I) y el compuesto (II) adicionalmente comprende un  
25        corticosteroide inhalado.

Esta invención también proporciona el uso del producto de combinación farmacéutica en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las condiciones para las cuales se indique la administración de uno o más de los compuestos terapéuticos.

5           En una modalidad, el uso es para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, mediante la administración simultánea o en secuencia del compuesto (I) y el compuesto (II).

10           En otra modalidad, el uso es para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y/o asma, mediante la administración simultánea o en secuencia del compuesto (I) y el compuesto (II).

15           La invención también proporciona este producto de combinación farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y/o asma.

20           Otra modalidad de la invención, es un método para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, el cual comprende administrar ya sea en secuencia o de una manera simultánea, a un paciente que lo necesite, un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II).

25           En una modalidad de la invención, la enfermedad inflamatoria o del tracto respiratorio se selecciona a partir del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica,

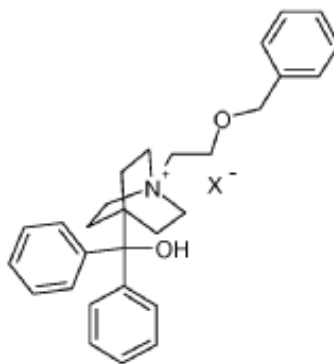
asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinitis alérgica, enfermedad de las vías respiratorias, bronquiectasias y fibrosis quística.

En otra modalidad de la invención, el producto de combinación farmacéutica se puede utilizar para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, y más específicamente para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y/o asma, mediante la administración simultánea o en secuencia del compuesto (I) y el compuesto (II).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende:

a) un compuesto de la fórmula:



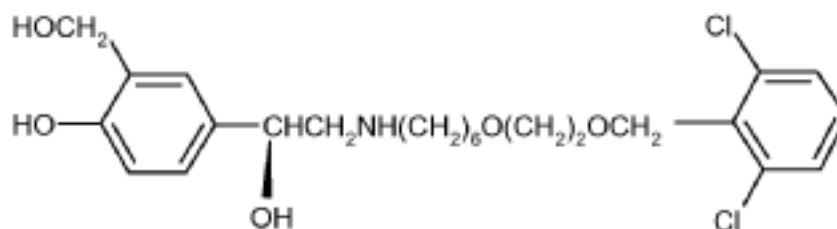
Compuesto (I)

en donde:

X es un anión farmacéuticamente aceptable;

y

b) un compuesto de la fórmula:



5

Compuesto (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El anión farmacéuticamente aceptable ilustrado por  $X^-$  se puede seleccionar a partir de cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoro-acetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metan-sulfonato o p-toluen-sulfonato. En una modalidad, el anión farmacéuticamente aceptable  $X^-$  es bromuro.

Para los propósitos de la presente, la fórmula estructural para la fracción cuaternaria (catión) del compuesto (I) también es referida como 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano.

En una modalidad de la invención, el compuesto (I) es bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano (también referido en la presente como el bromuro del compuesto (I)).

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto (II) incluyen aquéllas formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, azufreico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoro-acético, trifenil-acético, fenil-

acético, fenil-acético sustituido, por ejemplo, metoxi-fenil-acético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metan-sulfónico, etan-sulfónico, aril- sulfónico (por ejemplo, p-toluen-sulfónico, bencen-sulfónico, 5 naftalen-sulfónico o naftalen-disulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, mandélico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, ácido cinámico sustituido por metilo, metoxilo, halógeno o fenilo, incluyendo ácido 4-metil- y 4-metoxi-cinámico y ácido  $\alpha$ -fenil-cinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidrox-naftoico 10 (por ejemplo, 1- ó 3-hidroxi-2-naftoico), naftalen-acrílico (por ejemplo, naftalen-2- acrílico), benzoico, 4-metoxi-benzoico, 2- ó 4-hidroxi-benzoico, 4-cloro-benzoico, 4-fenil-benzoico, bencen-acrílico (por ejemplo, 1,4-bencen-diacrílico), e isetiónico.

En una modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable del 15 compuesto (II) se selecciona a partir de las sales de acetato, 1-naftoato y (R)-mandelato.

En otra modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (II) es la sal de  $\alpha$ -fenil-cinamato.

En otra modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable del 20 compuesto (II) es la sal de trifenil-acetato.

La fórmula estructural mostrada anteriormente para el compuesto (II) se puede denominar como el 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)-fenol.

25 En una modalidad de la invención, el compuesto (II) es el

trifenil-acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol (también referido como trifenil-acetato del compuesto (II)).

En una modalidad, el producto de combinación farmacéutica de la invención comprende el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-  
5 [(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano y el trifenil-acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol.

En otra modalidad, el producto de combinación farmacéutica del compuesto (I) y el compuesto (II) adicionalmente comprende un  
10 corticosteroide inhalado, por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, budesonida o S-fluoro-metil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona).

En una modalidad, este producto de combinación farmacéutica comprende bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-  
15 oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, trifenil-acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol y S-fluoro-metil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-  
20 1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona).

En una modalidad, el producto de combinación farmacéutica de la invención comprende el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-  
[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano y el trifenil-  
25 acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-

amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol como los únicos ingredientes activos.

El compuesto (I), específicamente el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, ha sido el objeto de los estudios en modelos animales, y en seres humanos, y se ha encontrado que es un antagonista de los receptores muscarínicos pan-activo de alta afinidad y de larga acción, el cual tiene potencial para su administración una vez al día.

El compuesto (II), específicamente el 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol, y sus sales, se han probado extensamente en estudios con animales y con seres humanos, y se ha encontrado que demuestra una broncodilatación sostenida durante un período de 24 horas en conjunto con un perfil de seguridad favorable y, por consiguiente, tiene el potencial para su administración una vez al día.

Se considera que el compuesto (I) y el compuesto (II), y la combinación de los mismos, tienen potencial en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinitis alérgica, enfermedad de las vías respiratorias, bronquiectasias y fibrosis quística.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad crónica caracterizada por obstrucción de las vías

respiratorias y un flujo espiratorio máximo reducido a partir de los pulmones, que se manifiesta con síntomas diarios persistentes, tales como respiración corta (disnea), y limitación de la capacidad para llevar a cabo las actividades diarias o el ejercicio. Adicionalmente,

5 hay exacerbaciones periódicas de la condición, que dan como resultado el empeoramiento de los síntomas día con día y una limitación de la actividad, y que también pueden conducir a la hospitalización del paciente debido a la gravedad de los síntomas de empeoramiento/limitación. En adición, hay una declinación

10 progresiva en la función pulmonar (progreso de la enfermedad) durante varios años.

El tratamiento broncodilatador en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) incluye, pero no necesariamente se limita a, reducir los síntomas, en particular disnea, para permitir que un

15 paciente emprenda más actividades diarias y otras actividades que requieran ejercicio, y prevenir las exacerbaciones.

El asma es una condición crónica que se caracteriza por una obstrucción ampliamente extendida, variable y reversible del flujo de aire. Los síntomas incluyen tos, jadeo, falta de respiración y/o una

20 sensación apretada en el pecho. Los ataques de asma son en términos generales causados por la exposición a un desencadenante, tal como polen, polvo u otros alérgenos, la cual provoca la constricción de las vías respiratorias (broncoconstricción). Se apreciará que un sujeto que padezca de una condición tal como

25 asma, puede no exhibir variablemente de cuando en cuando los

síntomas manifiestos de la condición, o puede padecer de ataques periódicos durante los cuales se exhiban los síntomas, o puede experimentar exacerbaciones o un empeoramiento de la condición. En este contexto, el término "tratamiento" pretende abarcar la  
5 prevención de los ataques periódicos o las exacerbaciones de la condición existente. Este tratamiento puede ser referido como "tratamiento de mantenimiento" o "terapia de mantenimiento".

Las cantidades del compuesto (I) y el compuesto (II), y en una modalidad de la invención, el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-  
10 {2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano y el trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol, requeridas para lograr un efecto terapéutico, desde luego, variarán con la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento, el trastorno o la  
15 enfermedad particular que se esté tratando, y la gravedad de la enfermedad. En una modalidad, la vía de administración es mediante inhalación por medio de la boca o la nariz. En una modalidad adicional, la vía de administración es mediante inhalación por medio de la boca.

20 En una modalidad, el compuesto (I), y específicamente el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, se puede administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 1,000 microgramos al día, por ejemplo, 100, 250 ó  
25 500 microgramos al día. En una modalidad adicional, el compuesto

(I), y específicamente el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-  
[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, se puede  
administrar mediante inhalación en una dosis de 62.5 microgramos o  
de 125 microgramos al día. En general, el compuesto (I) se  
5 administrará como una dosis una vez al día.

En una modalidad adicional, el compuesto (I), y  
específicamente el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-  
metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, se puede administrar  
mediante inhalación, una vez al día, en una dosis de 62.5  
10 microgramos al día.

En una modalidad adicional, el compuesto (I), y  
específicamente el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-  
metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, se puede administrar  
mediante inhalación, una vez al día, en una dosis de 125  
15 microgramos al día.

El compuesto (II), por ejemplo, se puede administrar mediante  
inhalación en una dosis de aproximadamente 1 microgramo a  
aproximadamente 400 microgramos/día (calculado como la base  
libre). En una modalidad, el compuesto (II), y específicamente el  
20 trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-  
hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol, se puede  
administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 1  
microgramo a 100 microgramos/día, por ejemplo, de 3, 6.25, 12.5,  
25, 50 ó 100 microgramos/día (calculado como la base libre). En  
25 general, el compuesto (II) se administrará como una dosis una vez al

día. En una modalidad, el compuesto (II) se puede administrar mediante inhalación en una dosis de 12.5 microgramos/día. En otra modalidad, el compuesto (II) se puede administrar mediante inhalación en una dosis de 25 microgramos/día. En otra modalidad, el compuesto (II) se puede administrar mediante inhalación en una  
5 dosis de 50 microgramos/día.

En una modalidad adicional, el trifenil-acetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol}, se puede administrar mediante inhalación, una  
10 vez al día, en una dosis de 25 microgramos al día.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un producto de combinación farmacéutica, para su administración una vez al día mediante inhalación, el cual comprende trifenil-acetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-  
15 hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol} en una dosis de 25 microgramos al día, y bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano en una dosis de 125 microgramos al día.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona  
20 un producto de combinación farmacéutica, para su administración una vez al día mediante inhalación, el cual comprende el trifenil-acetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol} en una dosis de 25 microgramos al día, y el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-  
25 [(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano en una dosis de

62.5 microgramos al día.

Cuando la combinación adicionalmente incluye un corticosteroide inhalado, éste se puede utilizar en dosis compatibles con aquéllas conocidas para la monoterapia. Cuando el  
5 corticosteroide inhalado es furoato de fluticasona, éste se puede administrar mediante inhalación en una dosis de aproximadamente 25 microgramos a aproximadamente 800 microgramos al día, y si es necesario, en dosis divididas. Por consiguiente, la dosis diaria de furoato de fluticasona puede ser, por ejemplo, de 25, 50, 100, 200,  
10 300, 400, 600 ó 800 microgramos, en general como una dosis una vez al día. En una modalidad, la dosis diaria de furoato de fluticasona es de 100 microgramos. En una modalidad adicional, la dosis diaria de furoato de fluticasona es de 50 microgramos.

Los compuestos individuales del producto de combinación  
15 farmacéutica como se describe en la presente, se pueden administrar ya sea en secuencia o bien simultáneamente en formulaciones/composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Por consiguiente, el compuesto (I) y el compuesto (II), por ejemplo, se pueden formular por separado, y se pueden presentar en paquetes o  
20 dispositivos separados, o los componentes individualmente formulados se pueden presentar en un solo paquete o dispositivo. Cuando sea apropiado, los compuestos individuales se pueden mezclar dentro de la misma formulación, y se pueden presentar como una combinación farmacéutica fija. En general, estas formulaciones  
25 incluirán vehículos o excipientes farmacéuticos, como se describen

posteriormente en la presente, pero las combinaciones de los compuestos sin excipientes también están dentro del ámbito de esta invención. En una modalidad, los compuestos individuales del producto de combinación farmacéutica se pueden administrar  
5 simultáneamente en una formulación o composición farmacéutica combinada.

Cuando el producto de combinación farmacéutica incluye adicionalmente un corticosteroide inhalado, por ejemplo, el S-fluorometil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -  
10 hidroxil-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona), éste se puede formular de la misma manera por separado, ya sea con o sin uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos, y se puede presentar para su administración ya sea en secuencia o simultánea, o el corticosteroide inhalado se puede  
15 mezclar con ya sea el compuesto (I) y/o el compuesto (II). El S-fluorometil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxil-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico se puede formular, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO02/12265, o como se describe  
20 posteriormente en la presente.

En los aspectos adicionales, la invención, por consiguiente, proporciona:

Un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II) presentados por separado para  
25 su administración en secuencia o simultánea;

Un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II) presentados por separado pero contenidos en el mismo paquete o dispositivo, para su administración en secuencia o simultánea; y

- 5           Un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II) en mezcla uno con el otro, para su administración simultánea.

En cada caso, cada uno del compuesto (I) y/o el compuesto (II) se puede formular con o sin vehículos o excipientes farmacéuticos.

- 10           La presente invención proporciona además un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II), en donde cuando menos uno del compuesto (I) y el compuesto (II) se formula con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15           La presente invención proporciona además un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II), en donde cada uno del compuesto (I) y el compuesto (II) se formula con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20           En una modalidad de esta invención, las composiciones de los compuestos (I) y (II) incluyen aquéllas adecuadas para inhalación, incluyendo polvos en partículas finas o nebulizaciones, las cuales se pueden generar y administrar por medio de diferentes tipos de inhaladores, por ejemplo, inhaladores de depósito de polvo seco,  
25           inhaladores de polvo seco en dosis unitaria, inhaladores de polvo

seco en múltiples dosis previamente medidas, inhaladores nasales, o inhaladores presurizados de dosis medida, nebulizadores, o insufladores.

Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general, estos métodos incluyen el paso de poner los ingredientes activos en asociación con el vehículo que constituya uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto en la composición deseada.

Las composiciones en polvo contienen en términos generales una mezcla de polvo para la inhalación del ingrediente activo, y una base de polvo adecuada (sustancia de vehículo/diluyente/excipiente), tal como mono-, di- o poli-sacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Se prefiere el uso de lactosa. La lactosa puede ser, por ejemplo, lactosa anhidra o monohidrato de  $\alpha$ -lactosa. En una modalidad, el vehículo es monohidrato de  $\alpha$ -lactosa. Las composiciones en polvo seco también pueden incluir, en adición al ingrediente activo y al vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo, un agente ternario), tal como un éster de azúcar, estearato de calcio o estearato de magnesio.

De una manera alternativa, el ingrediente activo se puede presentar sin excipientes. Para evitar confusiones, el uso del término

"composición" o "formulación" en la presente, se refiere a los ingredientes activos ya sea con o sin excipientes o vehículos.

La presente invención proporciona además un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II), en donde cuando menos uno del compuesto (I) y el compuesto (II) se formula con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un agente ternario.

La presente invención proporciona además un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II), en donde el compuesto (II) se formula con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un agente ternario.

En otra modalidad, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica, la cual comprende una combinación del compuesto (I) y el compuesto (II), en donde ambos compuestos se formulan con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un agente ternario.

La presente invención proporciona además un producto de combinación farmacéutica para su administración inhalada, el cual comprende trifetil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol y bromuro de 4-[hidroxi-(difetil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, cada uno formulado por separado con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente ternario, pero contenidos en el mismo paquete o dispositivo, para su administración en secuencia o simultánea.

En una modalidad, el agente ternario mencionado es estearato de magnesio.

La presente invención proporciona además un producto de combinación farmacéutica para su administración inhalada, el cual  
5 comprende trifenil-acetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol y  
bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, cada uno formulado por separado con  
lactosa, como un vehículo farmacéuticamente aceptable, y estearato  
10 de magnesio, como un agente ternario, pero contenidos en el mismo paquete o dispositivo, para su administración en secuencia o simultánea.

Las composiciones se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria. Las composiciones en polvo seco para  
15 suministro tópico al pulmón mediante inhalación, por ejemplo, se pueden presentar en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o en burbujas, por ejemplo, de hoja de aluminio laminada, para utilizarse en un inhalador o insuflador.

Cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener en términos  
20 generales entre 1 microgramo y 1,000 microgramos, por ejemplo, entre 100 y 500 microgramos del compuesto (I), y/o entre 1 microgramo y 400 microgramos, por ejemplo, entre 1 y 100 microgramos del compuesto (II). El empaque de la formulación puede ser adecuado para el suministro de dosis unitarias o de múltiples  
25 dosis. Como se indica anteriormente, el compuesto (I) y el

compuesto (II) se pueden formular independientemente o en mezcla. Estos compuestos, por consiguiente, se pueden incorporar en dosis unitarias separadas, o se pueden combinar en una sola dosis unitaria, con o sin excipientes adicionales, como se considere necesario.

En una modalidad adicional, cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener 125 microgramos ó 62.5 microgramos del compuesto (I), y/o 25 microgramos del compuesto (II).

En todavía una modalidad adicional, cada cápsula, cartucho o burbuja puede contener 125 microgramos ó 62.5 microgramos del bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, y/o 25 microgramos del trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol.

En una modalidad, una composición adecuada para su administración inhalada, se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en los paquetes de medicamento montados dentro de un dispositivo para inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, desprendibles, o que se puedan abrir de otra manera uno a la vez, y que se pueda administrar la dosis de la composición en polvo seco mediante inhalación en una boquilla del dispositivo para inhalación, como es conocido en la materia. El paquete de medicamento puede tomar un número de formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos para inhalación representativos son

los dispositivos DISKHALER<sup>MR</sup> y DISKUS<sup>MR</sup>, comercializados por GlaxoSmithKline. El dispositivo para inhalación DISKUS<sup>MR</sup> se describe, por ejemplo, en la Patente Británica Número GB 2242134A.

Una composición inhalable en polvo seco también se puede proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo para inhalación, siendo entonces el dispositivo provisto con un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito hacia un canal de inhalación, en donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhale en una boquilla del dispositivo. Los dispositivos comercializados de ejemplo de este tipo son TURBUHALER<sup>MR</sup> de AstraZeneca, TWISTHALER<sup>MR</sup> de Schering, y CLICKHALER<sup>MR</sup> de Innovata.

Un método de suministro adicional para una composición inhalable en polvo seco es para que se proporcione la dosis medida de la composición en cápsulas (una dosis por cápsula), las cuales entonces se cargan en un dispositivo para inhalación, típicamente lo hace el paciente sobre demanda. El dispositivo tiene un elemento para romper, perforar, o abrir de otra forma la cápsula, de tal manera que la dosis se pueda introducir en el pulmón del paciente cuando inhale en la boquilla del dispositivo. Como los ejemplos comercializados de estos dispositivos, se pueden mencionar ROTAHALER<sup>MR</sup> de GlaxoSmithKline y HANDIHALER<sup>MR</sup> de Boehringer Ingelheim.

Una composición en polvo seco también se puede presentar en un dispositivo de suministro que permita contener por separado el

compuesto (I) y el compuesto (II), opcionalmente en mezcla con uno o más excipientes. Por consiguiente, por ejemplo, los compuestos individuales de la combinación se pueden administrar simultáneamente, pero se almacenan por separado, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo, como se describe en las Publicaciones Internacionales Números WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 y/o WO2007/068896. En una modalidad, se proporciona un dispositivo de suministro que permite contener por separado las sustancias activas en un dispositivo inhalador que tiene dos paquetes de medicamento en una forma de tira de burbujas desprendibles, conteniendo cada paquete una dosis previamente medida en las burbujas configuradas a lo largo de su longitud. Este dispositivo tiene un mecanismo de avance interno que, cada vez que se acciona el dispositivo, desprende una burbuja para abrirla en cada tira, y coloca los paquetes de tal manera que cada dosis recién expuesta de cada paquete queda adyacente a un múltiple que se comunica con una boquilla del dispositivo. Cuando el paciente inhala en la boquilla, cada dosis se extrae simultáneamente de su burbuja asociada hacia el múltiple, y se introduce por medio de la boquilla en el tracto respiratorio del paciente. Por consiguiente, cada vez que se utiliza el dispositivo, se administra al paciente una terapia de combinación que consiste en una dosis a partir de cada paquete de medicamento. Un dispositivo adicional que permite contener por separado diferentes compuestos es el DUOHALER<sup>MR</sup> de Innovata.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco (Inhalador 1), el cual comprende dos composiciones presentadas por separado, en donde una primera  
5 composición comprende:

- i. bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, y
- ii. lactosa, y
- iii. estearato de magnesio en una cantidad de  
10 aproximadamente el 0.6 por ciento en peso/peso, basándose en el peso total de la primera composición;

y una segunda composición comprende:

- i. trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol, y  
15 ii. lactosa, y
- iii. estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 1.0 por ciento en peso/peso, basándose en el peso total de la segunda composición.

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

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

25 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona

el Inhalador 1, en donde el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano está presente en una cantidad de aproximadamente 125 microgramos/dosis.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1, en donde el trifenil-acetato de 4- $\{(1R)-2-[(6-\{2-[(2,6-$   
5  $\text{dicloro-bencil})\text{-oxi}\}\text{-etoxi}\}\text{-hexil})\text{-amino}\}$ -1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol está presente en una cantidad de aproximadamente 25 microgramos/dosis.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1, en donde la segunda composición comprende además el S-fluoro-metil-éster del ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $17\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]- $11\beta$ -hidroxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona).

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona el Inhalador 1, en donde el S-fluoro-metil-éster del ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $17\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]- $11\beta$ -hidroxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- $17\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona) está presente en una cantidad de aproximadamente 100 microgramos/dosis.

Las composiciones en aspersion para la inhalación, por ejemplo, se pueden formular como soluciones o suspensiones acuosas, o como aerosoles suministrados a partir de paquetes presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol  
25 adecuadas para inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una

solución, y pueden contener, en términos generales, el producto farmacéutico y un propelente adecuado, tal como un fluoro-carbono, o cloro-fluoro-carbono que contiene hidrógeno, o mezclas de los mismos, en particular hidro-fluoro-alcanos, en especial 1,1,1,2-  
5 tetrafluoro-etano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, o una mezcla de los mismos. La composición en aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la materia, tales como tensoactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina, o un derivado de oligo-ácido láctico, por ejemplo, como se  
10 describe en las Publicaciones Internacionales Números W094/21229 y W098/34596, y/o co-solventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas serán contenidas en términos generales en una lata (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo, una válvula medidora), y se adapta en un  
15 accionador provisto con una boquilla.

Por consiguiente, como un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el compuesto (II) formulados individualmente o en mezcla, con un fluoro-carbono, o con un cloro-  
20 fluoro-carbono que contiene hidrógeno, como propelente, opcionalmente en combinación con un agente de actividad superficial y/o un co-solvente. De acuerdo con otro aspecto de la invención, el propelente se selecciona a partir de 1,1,1,2-tetrafluoro-etano, 1,1,1,2,3, 3,3-heptafluoro-n-propano, y mezclas de los mismos.

25 Otro aspecto de la invención es un producto de combinación

farmacéutica que consiste en el compuesto (I) y el compuesto (II) formulados individualmente o en mezcla, con un fluoro-carbono, o cloro-fluoro-carbono que contiene hidrógeno, como propelente, opcionalmente en combinación con un agente de actividad superficial y/o un co-solvente. En otra modalidad de la invención, el propelente se selecciona a partir de 1,1,1,2-tetrafluoro-etano, o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, y mezclas de los mismos.

Donde sea apropiado, las composiciones de acuerdo con la invención se pueden regular mediante la adición de agentes reguladores adecuados.

Los ingredientes activos para su administración mediante inhalación deseablemente tienen un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas óptimo para inhalación hacia dentro del sistema bronquial es usualmente de 1 a 10 micras, de preferencia de 2 a 5 micras. Las partículas que tengan un tamaño mayor de 20 micras son en términos generales demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias menores. Para alcanzar estos tamaños de partículas, las partículas del ingrediente activo, tal como se producen, se pueden reducir en su tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación con aire o mediante tamización. De una manera preferible, las partículas serán cristalinas.

Las composiciones en polvo seco de acuerdo con la invención pueden comprender un vehículo. El vehículo, cuando es lactosa, por

ejemplo, monohidrato de  $\alpha$ -lactosa, pueden formar de aproximadamente el 91 a aproximadamente el 99 por ciento, por ejemplo, del 97.7 al 99.0 por ciento, o del 91 .0 al 99.2 por ciento en peso de la formulación. En general, el tamaño de partículas del  
5 vehículo, por ejemplo, lactosa, será mucho mayor que aquél del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el vehículo es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida, que tiene un MMD (diámetro medio de masa) de 60 a 90 micras.

10 El componente de lactosa puede comprender una fracción de lactosa fina. La fracción de lactosa "fina" se define como la fracción de lactosa que tiene un tamaño de partículas de menos de 7 micras, tal como de menos de 6 micras, por ejemplo, de menos de 5 micras. El tamaño de partículas de la fracción de lactosa "fina" puede ser de  
15 menos de 4.5 micras. La fracción de lactosa fina, si está presente, puede comprender del 2 al 10 por ciento en peso del componente de lactosa total, tal como del 3 al 6 por ciento en peso de lactosa fina, por ejemplo, el 4.5 por ciento en peso lactosa fina.

El estearato de magnesio, si está presente en la composición,  
20 se utiliza en general en una cantidad de aproximadamente el 0.2 al 2 por ciento, por ejemplo, del 0.6 al 2 por ciento, o del 0.5 al 1 .75 por ciento, por ejemplo, el 0.6 por ciento, el 0.75 por ciento, el 1 por ciento, el 1.25 por ciento o el 1.5 por ciento en peso/peso, basándose en el peso total de la composición. El estearato de  
25 magnesio típicamente tendrá un tamaño de partículas en el intervalo

de 1 a 50 micras, y más particularmente, de 1 a 20 micras, por ejemplo, de 1 a 10 micras. Las fuentes comerciales de estearato de magnesio incluyen Peter Greven, Covidien/Mallinckodt y FACL.

En una modalidad adicional, se proporciona un producto de  
5 combinación farmacéutica, el cual comprende el compuesto (I) y el  
compuesto (II), en donde el compuesto (I) es bromuro de 4-[hidroxi-  
(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-  
octano y se presenta como una composición en polvo seco que  
contiene estearato de magnesio en una cantidad del 0.6 por ciento  
10 en peso/peso, basándose en el peso total de la composición.

En todavía una modalidad adicional, se proporciona un  
producto de combinación farmacéutica, el cual comprende el  
compuesto (I) y el compuesto (II), en donde el compuesto (II) es el  
trifenil-acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-  
15 hexil)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroxi-metil)-fenol y se presenta  
como una composición en polvo seco que contiene estearato de  
magnesio en una cantidad del 1.0 por ciento en peso/peso,  
basándose en el peso total de la composición.

Las aspersiones intranasales se pueden formular con vehículos  
20 acuosos o no acuosos, con la adición de agentes tales como agentes  
espesantes, sales reguladoras, o ácido o álcali, para ajustar el pH,  
agentes de ajuste de isotonicidad, o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación mediante nebulización se  
pueden formular con un vehículo acuoso, con la adición de agentes  
25 tales como ácido o álcali, sales reguladoras, agentes de ajuste de

isotonicidad, o anti-microbianos. Se pueden esterilizar mediante filtración o calentamiento en una autoclave, o se pueden presentar como un producto no estéril.

La invención también proporciona un método para la  
5 preparación de un producto de combinación farmacéutica como se define en la presente, comprendiendo el método cualquiera de:

(a) preparar una composición farmacéutica separada para la administración de los compuestos individuales de la combinación ya sea en secuencia o de una manera simultánea, o

10 (b) preparar una composición farmacéutica combinada para la administración de los compuestos individuales juntos en la combinación para su uso simultáneo, en donde la composición farmacéutica comprende la combinación junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 El 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol, y sus sales, incluyendo el trifenil-acetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dicloro-bencil)-oxi]-etoxi}-hexil)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroxi-metil)-fenol, se pueden preparar como se describe en la Publicación Internacional Número  
20 WO03/024439 (Ejemplo 78(i)), la cual se incorpora como referencia en la presente.

bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano se describe como el Ejemplo 84, en la Publicación Internacional Número WO2005/104745, la cual se  
25 incorpora como referencia en la presente.

## Estudios clínicos

### Bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

Se ha encontrado que el bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano es un broncodilatador anti-muscarínico pan-activo potente y de larga acción efectivo que demuestra una lenta reversibilidad en el receptor M3 humano *in vitro*, y una larga duración de acción *in vivo*, cuando se administra directamente a los pulmones en los modelos pre-clínicos. La larga duración de acción de este compuesto identificado utilizando modelos *in vitro*, cuando se administra por medio de inhalación a animales, y subsiguientemente en los estudios en fase temprana en voluntarios sanos y en sujetos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), apoya el potencial para el uso de este compuesto como un broncodilatador una vez al día para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Se han conducido varios estudios de farmacología clínica utilizando bromuro de 4-[hidroxi-(difenil)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), para investigar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de este compuesto. Los efectos broncodilatadores y la duración de acción de las dosis individuales inhaladas de este compuesto, medidas mediante pletismografía ( $sG_{aw}$ ,  $R_{aw}$ ) y espirometría ( $FEV_1$ ) se evaluaron en algunos de los estudios

anteriormente mencionados. Estos estudios mostraron una broncodilatación clínicamente relevante y una duración de acción de 24 horas para el compuesto.

En uno de estos estudios, diseñado para evaluar la seguridad,  
5 eficacia y farmacocinética del bromuro de 4-[hidroxi-(difeníl)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano en los sujetos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cinco dosis una vez al día (62.5 microgramos, 125 microgramos, 250 microgramos, 500 microgramos y 1,000 microgramos), tomadas  
10 durante un período de tratamiento de 14 días, produjeron mejoras estadísticamente significativas en la función pulmonar, comparándose con el placebo. Todas las dosis una vez al día mostraron una mejora numéricamente mayor en la FEV<sub>1</sub> de artesa, que el control activo de tiotropio de etiqueta abierta (18 microgramos  
15 una vez al día). En adición, este estudio confirmó que el bromuro de 4-[hidroxi-(difeníl)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano tiene un perfil de una vez al día.

Un estudio adicional evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis (125 microgramos, 250 microgramos y 500 microgramos) de  
20 bromuro de 4-[hidroxi-(difeníl)-metil]-1-{2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano administradas una vez al día por medio de un inhalador de polvo seco durante un período de 28 días en los sujetos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Este estudio confirmó que el bromuro de 4-[hidroxi-(difeníl)-metil]-1-  
25 {2-[(fenil-metil)-oxi]-etil}-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano parece ser

seguro y eficaz, manteniendo una broncodilatación significativa durante veinticuatro horas.

**Compuesto (II) (como la sal de  $\alpha$ -fenil-cinamato o la sal de trifenil-acetato)**

5 El compuesto (II) como la sal de  $\alpha$ -fenil-cinamato y la sal de trifenil-acetato se ha estudiado en un número de estudios de farmacología clínica, incluyendo los estudios de una sola dosis y de dosis repetidas. En adición, estos estudios han evaluado el compuesto (II) formulado con lactosa y cualquiera de octa-acetato de  
10 celobiosa o estearato de magnesio.

En los pacientes asmáticos, se observó una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la FEB<sub>1</sub> de artesa (24 horas) para todas las dosis del compuesto (II) probadas, comparándose con el placebo. Las dosis individuales de 25  
15 microgramos a 100 microgramos del trifenil-acetato del compuesto (II) (que contiene lactosa y estearato de magnesio), demostraron una duración de acción de 24 horas, como se evaluó mediante un aumento de 200 mililitros o mayor en la FEV<sub>1</sub> posterior a la dosis de 23 a 24 horas promedio contra el placebo.

20 En los pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el tratamiento con 100 microgramos y 400 microgramos del alfa-fenil-cinamato del compuesto (II) (con lactosa solamente), logró una diferencia promedio ajustada clínicamente relevante a partir del placebo en la FEV<sub>1</sub> de artesa media ponderada  
25 (de 22 a 24 horas) de >100 mililitros. Las dosis individuales de 25

microgramos a 100 microgramos de trifenil-acetato del compuesto (II) (que contiene lactosa y estearato de magnesio), demostraron una duración de acción de 24 horas, como se evaluó mediante un aumento de 190 mililitros o mayor en la FEV<sub>1</sub> posterior a la dosis de 23 a 24 horas promedio contra el placebo).

### **Terapia de combinación**

Se administró una combinación del bromuro del compuesto (I) y trifenil-acetato del compuesto (II) a dieciséis voluntarios japoneses sanos, de 20 a 65 años de edad, como parte de un estudio clínico, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y farmacodinamia de las dosis individuales inhaladas del bromuro del compuesto (I) y el trifenil-acetato del compuesto (II) como monoterapias y en combinación. Este estudio fue un estudio cruzado de cuatro vías, de selección aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, en donde los sujetos recibieron una sola dosis de:

- Bromuro del compuesto (I) (dosis de 500 microgramos),
- Trifenil-acetato del compuesto (II) (dosis de 50 microgramos),
- Bromuro del compuesto (I) (dosis de 500 microgramos), y trifenil-acetato del compuesto (II) (dosis de 50 microgramos) de una manera concurrente, o
- Placebo

en cada uno de los cuatro períodos de tratamiento. Al inscribirse en el estudio, los sujetos se asignaron a una de las cuatro secuencias de tratamiento, basándose en un diseño de Williams.

Este estudio clínico en los voluntarios japoneses sanos, evaluó el efecto del bromuro del compuesto (I) (dosis de 500 microgramos), y el trifenil-acetato del compuesto (II) (dosis de 50 microgramos) administrados como las dosis individuales inhaladas y de una manera concurrente (el bromuro del compuesto (I) (dosis de 500 microgramos) y el trifenil-acetato del compuesto (II) (dosis de 50 microgramos)), sobre los parámetros de la función pulmonar. Se encontró que las dosis individuales inhaladas y la combinación administradas utilizando los inhaladores de polvo seco, fueron bien toleradas. En este estudio se registraron los valores de FEV<sub>1</sub>. Los valores de FEV<sub>1</sub> fueron más altos para todos los grupos de tratamiento, comparándose con el placebo. El grupo dosificado con el bromuro del compuesto (I) (dosis de 500 microgramos) y el trifenil-acetato del compuesto (II) (dosis de 50 microgramos) de una manera concurrente, mostró la mayor diferencia en relación con el placebo .

### **Formulaciones farmacéuticas**

#### **Preparación de mezclas**

##### **Bromuro del compuesto (I)**

Se puede utilizar el monohidrato de  $\alpha$ -lactosa de grado farmacéutico, adquirido en DMV Fronterra Excipients, que cumple con los requerimientos de Ph.Eur/USNF. Antes de usarse, el monohidrato de  $\alpha$ -lactosa se puede tamizar a través de un tamiz grueso (por ejemplo, con un tamaño de malla de 500 ó de 800 micras). El nivel de partículas finas en el monohidrato de  $\alpha$ -lactosa,

el cual puede ser medido por Sympatec, puede ser el 4.5 por ciento en peso/peso menores de 4.5 micras.

El bromuro del compuesto (I) se microniza antes de usarse en un micronizador APTM, para dar un diámetro medio de masa de 1 a 5 micras, tal como de 2 a 5 micras.

Se puede utilizar el estearato de magnesio de grado farmacéutico adquirido en Peter Greven, que cumple con los requerimientos de Ph.Eur/USNF como se suministra, con un tamaño de partícula promedio en masa de 8 a 12 micras.

#### 10 **Mezcla A**

El monohidrato de lactosa se puede pasar a través de un tamiz, y entonces se combina con estearato de magnesio, y se mezcla utilizando ya sea una mezcladora de alto esfuerzo cortante (una mezcladora serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 ó TRV65), o bien una mezcladora de volteo de bajo esfuerzo cortante (una mezcladora Turbula), para proporcionar una mezcla previa de estearato de magnesio/lactosa, posteriormente referida en la presente como la mezcla A.

#### **Mezcla B**

20 La mezcla final B se puede obtener como sigue. Una cantidad de la mezcla A y el bromuro del compuesto (I) se puede tamizar, por ejemplo, utilizando un COMIL<sup>MR</sup>, y entonces se mezcla con la mezcla A restante utilizando ya sea una mezcladora de alto esfuerzo cortante (una mezcladora serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 ó  
25 TRV65), o bien una mezcladora de volteo de bajo esfuerzo cortante

(una mezcladora Turbula).

**Fórmula del lote representativo para la mezcla en polvo de bromuro del compuesto (I) (62.5 microgramos por burbuja)**

|    |                                          |                 |
|----|------------------------------------------|-----------------|
| 5  | <b>Ingrediente</b>                       | <b>Cantidad</b> |
|    | Bromuro del Compuesto (I)<br>micronizado | 74.1 g          |
|    | Estearato de magnesio                    | 75 g            |
| 10 | Monohidrato de lactosa                   | Hasta 12.5 kg   |

Nota: 74.1 gramos del bromuro del compuesto (I) son equivalentes a 62.5 gramos del catión libre. La cantidad del bromuro del compuesto (I) agregada se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco introducida.

**Fórmula del lote representativo para la mezcla en polvo del bromuro del compuesto (I) (125 microgramos por burbuja)**

|    |                                          |                 |
|----|------------------------------------------|-----------------|
| 20 | <b>Ingrediente</b>                       | <b>Cantidad</b> |
|    | Bromuro del Compuesto (I)<br>micronizado | 148.3 g         |
|    | Estearato de magnesio                    | 75 g            |
| 25 | Monohidrato de lactosa                   | Hasta 12.5 kg   |

Nota: 148.3 gramos del bromuro del compuesto (I) son equivalentes a 125 gramos del catión libre. La cantidad del bromuro del compuesto (I) agregada se puede ajustar para reflejar la pureza asignada de la sustancia de fármaco introducida.

5

**Parámetros de mezcla (usando un TRV25, escala de 12.5 kilogramos)**

10

| Mezcla | Tiempo (mins) | Velocidad Aproximada (rpm) |
|--------|---------------|----------------------------|
| A      | 6             | 460                        |
| B      | 10            | 590                        |

15

### **Preparación de Tira de Burbujas**

La composición mezclada se puede transferir entonces a las tiras de burbujas (la cantidad promedio nominal típica de la mezcla por burbuja es de 12.5 a 13.5 miligramos) del tipo generalmente utilizado para el suministro de polvo seco para inhalación, y las tiras de burbujas se sellaron en la forma acostumbrada.

20

### **Trifenil-acetato del compuesto (II)**

Se puede utilizar el monohidrato de  $\alpha$ -lactosa de grado farmacéutico, el cual se puede adquirir en DMV Fronterra Excipients, que cumple con los requerimientos de Ph.Eur/USNF. Antes de usarse, el monohidrato de  $\alpha$ -lactosa se puede tamizar a través de un

25

tamiz grueso (tamaño de malla típico de 500 micras). El nivel de partículas finas en el monohidrato de  $\alpha$ -lactosa, el cual puede ser medido por Sympatec, puede ser el 4.5 por ciento en peso/peso menores de 4.5 micras.

- 5           El trifenil-acetato del compuesto (II) se microniza antes de usarse en un micronizador APTM, para dar un MMD (diámetro medio de masa) de 1 a 5 micras, tal como de 2 a 5 micras, por ejemplo, de 1.8 micras.

10           Se puede utilizar el estearato de magnesio de grado farmacéutico, el cual se puede adquirir en Peter Greven, que cumple con los requerimientos de Ph.Eur/USNF, como se suministra, con un tamaño de partícula promedio en masa de 8 a 12 micras.

#### **Mezcla A**

15           El monohidrato de lactosa se puede pasar a través de un tamiz, y entonces se combina con estearato de magnesio (típicamente 130 gramos), y se mezcla utilizando ya sea una mezcladora de alto esfuerzo cortante (una mezcladora serie QMM, PMA o TRV, tal como TRV25 ó TRV65), o bien una mezcladora de volteo de bajo esfuerzo cortante (una mezcladora Turbula), para proporcionar una mezcla  
20           previa de estearato de magnesio/lactosa, posteriormente referida en la presente como la mezcla A.

#### **Mezcla B**

25           La mezcla final B se puede obtener como sigue. Una cantidad apropiada de la mezcla A y el trifenil-acetato del compuesto (II) (típicamente de 5 a 165 gramos) se puede tamizar, por ejemplo,

utilizando un COMIL<sup>MR</sup>, y entonces se mezcla con la mezcla A restante utilizando ya sea una mezcladora de alto esfuerzo cortante (una mezcladora serie QMM, PMA o TRV), o bien una mezcladora de volteo de bajo esfuerzo cortante (una mezcladora Turbula). La  
 5 concentración final del trifenil-acetato del compuesto (II) en las mezclas está típicamente en el intervalo del 0.02 por ciento en peso/peso al 0.8 por ciento en peso/peso del equivalente de la base libre.

### **Preparación de Tira de Burbujas**

10 La composición mezclada se transfiere a las tiras de burbujas (la cantidad promedio nominal típica de la mezcla B por burbuja es de 12.5 a 13.5 miligramos), o el tipo generalmente utilizado para el suministro de polvo seco para inhalación, y las tiras de burbujas se sellan entonces en la forma acostumbrada.

### **Preparaciones de Ejemplo**

Empleando el procedimiento anteriormente descrito, se pueden preparar las siguientes formulaciones de ejemplo:

|    |                   |                                              |                                                                               |                            |                                 |
|----|-------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 20 | <b>Mezcla No.</b> | <b>Masa de<br/>estearato de<br/>magnesio</b> | <b>Masa de tri-<br/>fenilacetato del<br/>compuesto (II)<br/>(micronizado)</b> | <b>Masa de<br/>lactosa</b> | <b>Cantidad por<br/>burbuja</b> |
|    | 1                 | 130 g                                        | 5.0 g                                                                         | Hasta 13 kg                | 13 mg                           |
| 25 | 2                 | 130 g                                        | 10.3 g                                                                        | Hasta 13 kg                | 13 mg                           |

5

10

| Mezcla No. | Masa de<br>estearato de<br>magnesio | Masa de tri-<br>fenilacetato del<br>compuesto (II)<br>(micronizado) | Masa de<br>lactosa | Cantidad por<br>burbuja |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| 3          | 130 g                               | 20.7 g                                                              | Hasta 13 kg        | 13 mg                   |
| 4          | 130 g                               | 41.3 g                                                              | Hasta 13 kg        | 13 mg                   |
| 5          | 130 g                               | 82.7 g                                                              | Hasta 13 kg        | 13 mg                   |
| 6          | 130 g                               | 165.4 g                                                             | Hasta 13 kg        | 13 mg                   |

15

Nota: La cantidad del trifenil-acetato del compuesto (II) utilizada se basa en un factor de conversión de la base a la sal de 1.59. Por ejemplo, 41 gramos del trifenil-acetato del compuesto (II) es equivalente a 25 gramos de la base libre.

**Parámetros de mezcla de ejemplo (usando un TRV25, escala de 13 kilogramos, mezcla en polvo de trifenil-acetato del compuesto (II) (burbuja de 25 microgramos))**

20

25

| Mezcla | Tiempo (mins) | Velocidad<br>Aproximada (rpm) |
|--------|---------------|-------------------------------|
| A      | 9             | 550                           |
| B      | 8.5           | 550                           |

**Dispositivos inhaladores de polvo seco de ejemplo**

El bromuro del compuesto (I) y el trifenil-acetato del compuesto (II) como un polvo para inhalación, se puede administrar en un dispositivo DPI que contiene dos tiras de burbujas. Una tira contiene una mezcla del bromuro del compuesto (I) micronizado (aproximadamente 500 microgramos por burbuja), estearato de magnesio, y monohidrato de lactosa. La segunda tira contiene una mezcla del trifenil-acetato del compuesto (II) micronizado (aproximadamente 25 microgramos por burbuja), estearato de magnesio, y monohidrato de lactosa. El dispositivo DPI suministrará, cuando se accione, el contenido de una sola burbuja simultáneamente a partir de cada una de las dos tiras de burbujas. Cada tira de burbujas es un laminado de hoja doble que contiene 30 burbujas por tira.

En una modalidad adicional, el bromuro del compuesto (I) y el trifenil-acetato del compuesto (II), como un polvo para inhalación, se pueden administrar en un dispositivo inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de burbujas, en donde una tira contiene una mezcla del bromuro del compuesto (I) micronizado (aproximadamente 125 ó 62.5 microgramos por burbuja), estearato de magnesio (en una cantidad del 0.6 por ciento en peso/peso del peso total del polvo por burbuja), y monohidrato de lactosa. La segunda tira contiene una mezcla del trifenil-acetato del compuesto (II) micronizado (aproximadamente 25 microgramos por burbuja), estearato de magnesio, y monohidrato de lactosa. La segunda tira opcionalmente

comprende además el S-fluoro-metil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona) en una cantidad de aproximadamente 100 microgramos por burbuja. El dispositivo DPI  
5 suministrará, cuando se accione, el contenido de una sola burbuja simultáneamente a partir de cada una de las dos tiras de burbujas. Cada tira de burbujas es un laminado de hoja doble que contiene 7, 14 ó 30 burbujas llenadas por tira.

En una modalidad adicional, el bromuro del compuesto (I) y el  
10 trifenil-acetato del compuesto (II), como un polvo para inhalación, se pueden administrar en un dispositivo inhalador de polvo seco que contiene dos tiras de burbujas, en donde una tira contiene una mezcla del bromuro del compuesto (I) micronizado (aproximadamente 125 ó 62.5 microgramos por burbuja), el trifenil-acetato del  
15 compuesto (II) (aproximadamente 25 microgramos por burbuja), estearato de magnesio, y monohidrato de lactosa. La segunda tira contiene una mezcla de S-fluoro-metil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico (furoato de fluticasona), en una cantidad  
20 de aproximadamente 100 microgramos por burbuja, y monohidrato de lactosa. El dispositivo DPI suministrará, cuando se accione, el contenido de una sola burbuja de una manera simultánea a partir de cada una de las dos tiras de burbujas. Cada tira de burbujas es un laminado de hoja doble que contiene 7, 14 ó 30 burbujas llenadas  
25 por tira.

Todas las publicaciones, incluyendo, pero no limitándose a, las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan a la presente como referencia como si cada publicación individual fuera específicamente e individualmente  
5 indicada como incorporada por referencia en la presente como absolutamente estipulada.

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas  
10 a conocer en la presente, están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los ejemplos de la presente se deben interpretar como meramente  
15 ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera. Las modalidades de la invención en donde se reclama una propiedad exclusiva o un privilegio, se definen como sigue.

20

25

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 0096/12 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 22 de agosto de 2012 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

PB64030

### TRASPASO

CONSIDERANDO QUE YO/NOSOTROS, Darrell BAKER ciudadano del Reino Unido de Uxbridge, Middlesex, GB, Mark BRUCE ciudadano del Reino Unido de c/o Stevenage, Hertfordshire, GB, y Marian THOMAS ciudadana del Reino Unido de Ware, Hertfordshire, (en adelante denominados "el/los inventor(es)") han inventado o descubierto ciertas mejoras en **COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2**, (en adelante denominada como "la invención y las mejoras") para la cual se presentó una solicitud de prioridad **0921075.8** el **1 de diciembre de 2009** en el Reino Unido, y para la cual se presentó una solicitud internacional PCT, **PCT/EP2010/068429** el **29 de noviembre de 2010** designando a los Estados Unidos de América y nombrando al cedente como inventor, y como único solicitante/inventor en los Estados Unidos.

CONSIDERANDO QUE, la invención y las mejoras, que se han realizado en el curso de mi trabajo, pertenecen a mi/nuestro empleador en ese momento, a saber **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**, una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, y

  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

**CONSIDERANDO QUE GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** ha autorizado y solicitado que efectuemos la solicitud, y

**CONSIDERANDO QUE GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, tiene el interés de adquirir de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** el derecho, título e interés total en y sobre la mencionada invención y mejoras y la mencionada solicitud, y

**CONSIDERANDO QUE GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra, tiene el interés de adquirir el derecho, título e interés total en y sobre cualquiera de las solicitudes para la invención y las mejoras y cualquier Patente de invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones;

**AHORA, POR LO TANTO**, a todos a quienes pueda interesar, hago constar que Yo/Nosotros, el/los inventor (es) por medio de este documento confirmamos la propiedad por parte de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** de la invención y mejoras y la solicitud por ministerio de la ley, si de conformidad con la ley de los Estados Unidos de América Yo/Nosotros el/los inventor (es) tienen todo el derecho de propiedad, título e interés en y sobre la invención y y las mejoras y la solicitud, ( que Yo/Nosotros no creo/creemos que sea el caso y no reivindicamos derecho alguno de propiedad, título o interés en y sobre la invención y las mejoras y sobre la solicitud con base en la ley del Reino Unido), Yo/Nosotros el/los inventor (es) no obstante por medio de este documento cedemos, y transferimos tal derecho de propiedad, título e interés sobre y para la invención y las mejoras y para la solicitud, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, para **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**. **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND**

**DEVELOPMENT LIMITED** la totalidad de su derecho, título e interés en y sobre la invención y las mejoras en y sobre la solicitud.

**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** la totalidad de su derecho, título e interés en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y para la invención y las mejoras y sobre la solicitud incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, en y sobre cualquier solicitud divisional, continuación, o continuación en parte de la solicitud de la misma, y sobre cualquier Certificado de Protección Complementaria, prórroga o re-expedición de la misma, y Yo/Nosotros el inventor (es) y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por medio de este documento autorizamos y solicitamos cualquier patente que surja de la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, para que se le expida a **GLAXO GROUP LIMITED**;

Y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED**, por medio de este documento, y Yo/Nosotros el/los inventor (es) para mi mismo/nosotros mismos y mi/nuestros respectivos albaceas y representantes legales por medio de este documento acordamos a solicitud y por cuenta de **GLAXO GROUP LIMITED** proporcionar la información y hacer que se firme y entregue cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los actos, adicionales, solicitudes, papeles, declaraciones juradas, traspasos y otros documentos que puedan ser posibles y sean necesarios o convenientes para asegurar de una forma más efectiva y para conferirle a **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y cesionarios todo el derecho, título e interés en y para la invención y las mejoras y para y sobre la solicitud que se cede y transfiere por medio de este documento en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

EN TESTIMONIO de lo cual, y con efectos a partir del 01 de diciembre de 2009, el inventor (es) y el Apoderado y Funcionario Autorizado de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED y GLAXO GROUP LIMITED por virtud de los poderes conferidos por GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED y GLAXO GROUP LIMITED han puesto aquí mismo sus respectivas firmas.

Nombre del Inventor

Firma

Fecha

Darrell BAKER: (Firma ilegible)

23 de julio de 2012

Mark BRUCE: \_\_\_\_\_

Marian THOMAS: \_\_\_\_\_

FIRMADO por Richard Lewis EASEMAN

Como Apoderado y Funcionario Autorizado de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED y GLAXO GROUP LIMITED:

Firma:

fecha: 16 de agosto de 2012

  
Ricardo Echeverri  
Traductor Oficial  
Res. 0987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

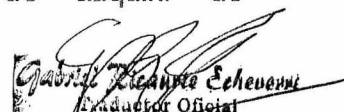
TRASPASO

CONSIDERANDO QUE YO/NOSOTROS, Darrell BAKER ciudadano del Reino Unido de Uxbridge, Middlesex, GB, Mark BRUCE ciudadano del Reino Unido de C/O Stevenage, Hertfordshire, GB, y Marian THOMAS ciudadana del Reino Unido de Ware, Hertfordshire, (en adelante denominados "el/los inventor(s)") han inventado o descubierto ciertas mejoras en **COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2**, (en adelante denominada como "la invención y las mejoras") para la cual se presentó una solicitud de prioridad **0921075.8** el **1 de diciembre de 2009** en el Reino Unido, y para la cual se presentó una solicitud internacional PCT, **PCT/EP2010/068429** el **29 de noviembre de 2010** designando a los Estados Unidos de América y nombrando al cedente como inventor, y como único solicitante/inventor en los Estados Unidos.

CONSIDERANDO QUE, la invención y las mejoras, que se han realizado en el curso de mi trabajo, pertenecen a mi/nuestro empleador en ese momento, a saber **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**, una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, y

CONSIDERANDO QUE **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** ha autorizado y solicitado que efectuemos la solicitud, y

CONSIDERANDO QUE **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, tiene el interés de adquirir de

  
Gabriel Ricardo Schenone  
Escriba Oficial  
Res. 3387 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

**GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** el derecho, título e interés total en y sobre la mencionada invención y mejoras y la mencionada solicitud, y

**CONSIDERANDO QUE GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra, tiene el interés de adquirir el derecho, título e interés total en y sobre cualquiera de las solicitudes para la invención y las mejoras y cualquier Patente de invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones;

**AHORA, POR LO TANTO**, a todos a quienes pueda interesar, hago constar que Yo/Nosotros, el/los inventor (es) por medio de este documento confirmamos la propiedad por parte de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** de la invención y mejoras y la solicitud por ministerio de la ley, si de conformidad con la ley de los Estados Unidos de América Yo/Nosotros el/los inventor (es) tienen todo el derecho de propiedad, título e interés en y sobre la invención y y las mejoras y la solicitud, ( que Yo/Nosotros no creo/creemos que sea el caso y no reivindicamos derecho alguno de propiedad, título o interés en y sobre la invención y las mejoras y sobre la solicitud con base en la ley del Reino Unido), Yo/Nosotros el/los inventor (es) no obstante por medio de este documento cedemos, y transferimos tal derecho de propiedad, título e interés sobre y para la invención y las mejoras y para la solicitud, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, para **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**. **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** la totalidad de su derecho, título e interés en y sobre la invención y las mejoras en y sobre la solicitud.

**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** la totalidad de su derecho, título e interés en todos los países

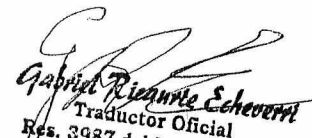
*Richard Scheverri*  
Traductor Oficial  
del Ministerio de  
Agricultura  
17 de Agosto 1981

incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y para la invención y las mejoras y sobre la solicitud incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, en y sobre cualquier solicitud divisional, continuación, o continuación en parte de la solicitud de la misma, y sobre cualquier Certificado de Protección Complementaria, prórroga o re-expedición de la misma, y Yo/Nosotros el inventor (es) y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por medio de este documento autorizamos y solicitamos cualquier patente que surja de la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, para que se le expida a **GLAXO GROUP LIMITED**;

Y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED**, por medio de este documento, y Yo/Nosotros el/los inventor (es) para mi mismo/nosotros mismos y mi/nuestros respectivos albaceas y representantes legales por medio de este documento acordamos a solicitud y por cuenta de **GLAXO GROUP LIMITED** proporcionar la información y hacer que se firme y entregue cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los actos, adicionales, solicitudes, papeles, declaraciones juradas, traspasos y otros documentos que puedan ser posibles y sean necesarios o convenientes para asegurar de una forma más efectiva y para conferirle a **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y cesionarios todo el derecho, título e interés en y para la invención y las mejoras y para y sobre la solicitud que se cede y transfiere por medio de este documento en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

EN TESTIMONIO de lo cual, y con efectos a partir del 01 de diciembre de 2009, el inventor (es) y el Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** y **GLAXO GROUP LIMITED** por virtud de los poderes conferidos por **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT**

7

  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

LIMITED y GLAXO GROUP LIMITED han puesto aquí mismo sus respectivas firmas.

Nombre del Inventor

Firma

Fecha

Darrell BAKER: \_\_\_\_\_

Mark BRUCE: (Firma ilegible)

16 de julio de 2012

Marian THOMAS: \_\_\_\_\_

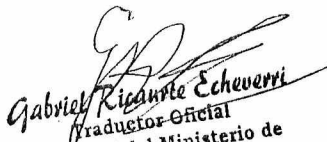
FIRMADO por Richard Lewis EASEMAN

Como Apoderado y Funcionario Autorizado de GLAXOSMITHKLINE  
SERVICES UNLIMITED y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND  
DEVELOPMENT LIMITED y GLAXO GROUP LIMITED:

(Firmado)

fecha: 16 de agosto de 2012

Firma

  
Gabriel Ricardo Echeverri  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

**TRASPASO**

CONSIDERANDO QUE YONOSOTROS, **Glenn CRATER** ciudadano de los Estados Unidos de Mississauga, Ontario, CA; **Brian NOGA**, ciudadano de los Estados Unidos de c/o Durham, Carolina del Norte, EEUU; y **Patrick WIRE**, ciudadano de los Estados Unidos Durham, Carolina del Norte, EEUU, (en adelante denominados "el/los inventor(s)" han inventado o descubierto ciertas mejoras en **COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2**, (en adelante denominada como "la invención y las mejoras") para la cual se presentó una solicitud de prioridad **0921075.8** el **1 de diciembre de 2009** en el Reino Unido, y para la cual se presentó una solicitud internacional PCT, **PCT/EP2010/068429** el **29 de noviembre de 2010** designando a los Estados Unidos de América y nombrando al cedente como inventor, y como único solicitante/inventor en los Estados Unidos.

CONSIDERANDO QUE **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, una sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, EEUU., cuya dirección comercial es One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Filadelfia, PA 19102, EEUU., tiene el interés de adquirir el derecho, título e interés total en y sobre la mencionada invención, y sobre y para cualquiera de las solicitudes para la mencionada invención, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, y para cualquier Patente de Invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y

CONSIDERANDO QUE **GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es Glaxo Wellcome House, Berkley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra, tiene el interés de adquirir de **GLAXOSMITHKLINE LLC** el derecho, título e interés total en y sobre la invención, y sobre y para cualquiera de las solicitudes

para la invención, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, y sobre cualquier Patente de Invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones;

**AHORA, POR LO TANTO**, a todos a quienes pueda interesar, hago constar que Yo/Nosotros, **Glenn CRATER, Brian NOGA, y Patrick WIRE**, a título oneroso que se torna hacia mí/nosotros, cuyo pago se da por recibido por medio del presente, hemos vendido mí/nuestro derecho, título e interés en y para la mencionada invención a la mencionada **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, a lo largo de los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, en y sobre la mencionada solicitud, y cualquiera de las prórogas, re-expediciones, continuaciones, continuaciones en parte y cualquiera de las divisiones de las mismas, en y para cualquier Patente de Invención de los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier derecho de prioridad de conformidad con una Convención Internacional.

Y, mí/nuestro derecho, título e interés en y para la mencionada invención a **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, en todos los demás países a lo largo del mundo, y sobre y para cualquiera de las solicitudes en los mencionados países, y las continuaciones en parte, las patentes de adición, patentes de revalidación, patentes de importación, registros y cualquiera de las renovaciones, prórogas y divisiones de las mismas, y sobre y para cualquiera y todas las Patentes de Invención de los demás países mencionados que se puedan conceder sobre tal invención incluyendo los derechos de prioridad de conformidad con la Convención Internacional.

**GLAXOSMITHKLINE LLC** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** todo su derecho, título e interés en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y para la solicitud incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, y sobre cualquier solicitud divisional, continuación o solicitud de continuación en parte

de la misma, y sobre para cualquier Certificado de Protección Complementaria, prórroga o re-expedición de la misma, y Yo/Nosotros el/los inventor(es) y **GLAXOSMITHKLINE LLC** por medio de este documento autorizamos y solicitamos cualquier patente que surja de las mismas, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, para que se le expida a **GLAXO GROUP LIMITED**.

Y **GLAXOSMITHKLINE LLC**, por medio de este documento, y Yo/Nosotros el/los inventor (es) para mi mismo/nosotros mismos y mi/nuestros respectivos albaceas y representantes legales por medio de este documento acordamos a solicitud y por cuenta de **GLAXO GROUP LIMITED** proporcionar la información y hacer que se firme y entregue cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los actos, adicionales, solicitudes, papeles, declaraciones juradas, traspasos y otros documentos que puedan ser posibles y sean necesarios o convenientes para asegurar de una forma más efectiva y para conferirle a **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y cesionarios todo el derecho, título e interés en y para la invención y las mejoras y para y sobre la solicitud que se cede y transfiere por medio de este documento en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

**EN TESTIMONIO** de lo cual, y con efectos a partir del 01 de diciembre de 2009, el inventor (es) y el Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE LLC** y **GLAXO GROUP LIMITED** han puesto aquí mismo sus respectivas firmas.

Nombre del Inventor

Firma

Fecha

Glenn CRATER: \_\_\_\_\_

Brian NOGA: (Firmado)

9 de julio de 2012

Patrick WIRE: \_\_\_\_\_

FIRMADO por Richard Lewis EASEMAN

Como Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE LLC y  
GLAXO GROUP LIMITED:**

(Firmado)

fecha: 16 de agosto de 2012

Firma

  
Gabriel R. Echeverri  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE YONOSOTROS, **Glenn CRATER** ciudadano de los Estados Unidos de Mississauga, Ontario, CA; **Brian NOGA**, ciudadano de los Estados Unidos de C/O Durham, Carolina del Norte, EEUU; y **Patrick WIRE**, ciudadano de los Estados Unidos Durham, Carolina del Norte, EEUU, (en adelante denominados "el/los inventor(s)") han inventado o descubierto ciertas mejoras en **COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2**, (en adelante denominada como "la invención y las mejoras") para la cual se presentó una solicitud de prioridad **0921075.8** el **1 de diciembre de 2009** en el Reino Unido, y para la cual se presentó una solicitud internacional PCT, **PCT/EP2010/068429** el **29 de noviembre de 2010** designando a los Estados Unidos de América y nombrando al cedente como inventor, y como único solicitante/inventor en los Estados Unidos.

CONSIDERANDO QUE **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, una sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, EEUU., cuya dirección comercial es One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Filadelfia, PA 19102, EEUU., tiene el interés de adquirir el derecho, título e interés total en y sobre la mencionada invención, y sobre y para cualquiera de las solicitudes para la mencionada invención, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, y para cualquier Patente de Invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y

CONSIDERANDO QUE **GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es Glaxo Wellcome House, Berkley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra, tiene el interés de adquirir de **GLAXOSMITHKLINE LLC** el derecho, título e interés total en y sobre la invención, y sobre y para cualquiera de las solicitudes



para la invención, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, y sobre cualquier Patente de Invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones;

**AHORA, POR LO TANTO**, a todos a quienes pueda interesar, hago constar que Yo/Nosotros, **Glenn CRATER, Brian NOGA, y Patrick WIRE**, a título oneroso que se toma hacia mí/nosotros, cuyo pago se da por recibido por medio del presente, hemos vendido mí/nuestro derecho, título e interés en y para la mencionada invención a la mencionada **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, a lo largo de los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, en y sobre la mencionada solicitud, y cualquiera de las prórrogas, re-expediciones, continuaciones, continuaciones en parte y cualquiera de las divisiones de las mismas, en y para cualquier Patente de Invención de los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier derecho de prioridad de conformidad con una Convención Internacional.

Y, mí/nuestro derecho, título e interés en y para la mencionada invención a **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, en todos los demás países a lo largo del mundo, y sobre y para cualquiera de las solicitudes en los mencionados países, y las continuaciones en parte, las patentes de adición, patentes de revalidación, patentes de importación, registros y cualquiera de las renovaciones, prórrogas y divisiones de las mismas, y sobre y para cualquiera y todas las Patentes de Invención de los demás países mencionados que se puedan conceder sobre tal invención incluyendo los derechos de prioridad de conformidad con la Convención Internacional.

**GLAXOSMITHKLINE LLC** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** todo su derecho, título e interés en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y para la solicitud incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, y sobre cualquier solicitud divisional, continuación o solicitud de continuación en parte de la misma, y sobre para cualquier Certificado de Protección Complementaria

prórroga o re-expedición de la misma, y Yo/Nosotros el/los inventor(es) y **GLAXOSMITHKLINE LLC** por medio de este documento autorizamos y solicitamos cualquier patente que surja de las mismas, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, para que se le expida a **GLAXO GROUP LIMITED**.

Y **GLAXOSMITHKLINE LLC**, por medio de este documento, y Yo/Nosotros el/los inventor (es) para mi mismo/nosotros mismos y mi/nuestros respectivos albaceas y representantes legales por medio de este documento acordamos a solicitud y por cuenta de **GLAXO GROUP LIMITED** proporcionar la información y hacer que se firme y entregue cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los actos, adicionales, solicitudes, papeles, declaraciones juradas, traspasos y otros documentos que puedan ser posibles y sean necesarios o convenientes para asegurar de una forma más efectiva y para conferirle a **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y cesionarios todo el derecho, título e interés en y para la invención y las mejoras y para y sobre la solicitud que se cede y transfiere por medio de este documento en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

EN TESTIMONIO de lo cual, y con efectos a partir del 01 de diciembre de 2009, el inventor (es) y el Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE LLC** y **GLAXO GROUP LIMITED** han puesto aquí mismo sus respectivas firmas.

Nombre del Inventor

Firma

Fecha

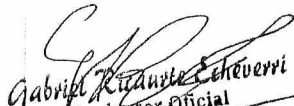
Glenn CRATER: (Firmado)

26 de julio de 2012

Brian NOGA: \_\_\_\_\_

Patrick WIRE: \_\_\_\_\_

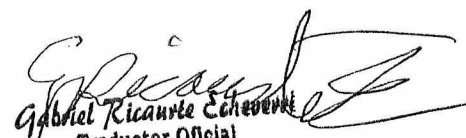
FIRMADO por Richard Lewis EASEMAN

  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

Como Apoderado y Funcionario Autorizado de GLAXOSMITHKLINE LLC y  
GLAXO GROUP LIMITED:

(Firmado)

fecha: 16 de agosto de 2012

  
Gabriel Ricaurte Cerezo  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE YO/NOSOTROS, Darrell BAKER ciudadano del Reino Unido de Uxbridge, Middlesex, GB, Mark BRUCE ciudadano del Reino Unido de c/o Stevenage, Hertfordshire, GB, y Marian THOMAS ciudadana del Reino Unido de Ware, Hertfordshire, (en adelante denominados "el/los inventor(es)") han inventado o descubierto ciertas mejoras en COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2, (en adelante denominada como "la invención y las mejoras") para la cual se presentó una solicitud de prioridad 0921075.8 el 1 de diciembre de 2009 en el Reino Unido, y para la cual se presentó una solicitud internacional PCT, PCT/EP2010/068429 el 29 de noviembre de 2010 designando a los Estados Unidos de América y nombrando al cedente como inventor, y como único solicitante/inventor en los Estados Unidos.

CONSIDERANDO QUE, la invención y las mejoras, que se han realizado en el curso de mi trabajo, pertenecen a mi/huestro empleador en ese momento, a saber GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, y

CONSIDERANDO QUE GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED ha autorizado y solicitado que efectuemos la solicitud, y

CONSIDERANDO QUE GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, tiene el interés de adquirir de

**GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** el derecho, título e interés total en y sobre la mencionada invención y mejoras y la mencionada solicitud, y

**CONSIDERANDO QUE GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra, tiene el interés de adquirir el derecho, título e interés total en y sobre cualquiera de las solicitudes para la invención y las mejoras y cualquier Patente de invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones;

**AHORA, POR LO TANTO**, a todos a quienes pueda interesar, hago constar que Yo/Nosotros, el/los inventor (es) por medio de este documento confirmamos la propiedad por parte de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** de la invención y mejoras y la solicitud por ministerio de la ley, si de conformidad con la ley de los Estados Unidos de América Yo/Nosotros el/los inventor (es) tienen todo el derecho de propiedad, título e interés en y sobre la invención y y las mejoras y la solicitud, ( que Yo/Nosotros no creo/creemos que sea el caso y no reivindicamos derecho alguno de propiedad, título o interés en y sobre la invención y las mejoras y sobre la solicitud con base en la ley del Reino Unido), Yo/Nosotros el/los inventor (es) no obstante por medio de este documento cedemos, y transferimos tal derecho de propiedad, título e interés sobre y para la invención y las mejoras y para la solicitud, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, para **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**. **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** la totalidad de su derecho, título e interés en y sobre la invención y las mejoras en y sobre la solicitud.

**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** la totalidad de su derecho, título e interés en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y

para la invención y las mejoras y sobre la solicitud incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, en y sobre cualquier solicitud divisional, continuación, o continuación en parte de la solicitud de la misma, y sobre cualquier Certificado de Protección Complementaria, prórroga o re-expedición de la misma, y Yo/Nosotros el inventor (es) y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por medio de este documento autorizamos y solicitamos cualquier patente que surja de la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, para que se le expida a **GLAXO GROUP LIMITED**;

Y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED**, por medio de este documento, y Yo/Nosotros el/los inventor (es) para mí mismo/nosotros mismos y mi/nuestros respectivos albaceas y representantes legales por medio de este documento acordamos a solicitud y por cuenta de **GLAXO GROUP LIMITED** proporcionar la información y hacer que se firme y entregue cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los actos, adicionales, solicitudes, papeles, declaraciones juradas, traspasos y otros documentos que puedan ser posibles y sean necesarios o convenientes para asegurar de una forma más efectiva y para conferirle a **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y cesionarios todo el derecho, título e interés en y para la invención y las mejoras y para y sobre la solicitud que se cede y transfiere por medio de este documento en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

EN TESTIMONIO de lo cual, y con efectos a partir del 01 de diciembre de 2009, el inventor (es) y el Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** y **GLAXO GROUP LIMITED** por virtud de los poderes conferidos por **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** y **GLAXO GROUP LIMITED** han puesto aquí mismo sus respectivas firmas.

Nombre del Inventor

Firma

Fecha

Darrell BAKER: \_\_\_\_\_

Mark BRUCE: \_\_\_\_\_

Marian THOMAS: (Firma ilegible) 23 de julio de 2012

FIRMADO por Richard Lewis EASEMAN

Como Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE  
SERVICES UNLIMITED y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND  
DEVELOPMENT LIMITED y GLAXO GROUP LIMITED:**

Firma:

fecha: 16 de agosto de 2012

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE YONOSOTROS, **Glenn CRATER** ciudadano de los Estados Unidos de Mississauga, Ontario, CA; **Brian NOGA**, ciudadano de los Estados Unidos de C/O Durham, Carolina del Norte, EEUU; y **Patrick WIRE**, ciudadano de los Estados Unidos Durham, Carolina del Norte, EEUU, (en adelante denominados "el/los inventor(s)" han inventado o descubierto ciertas mejoras en **COMBINACIONES DE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y UN AGONISTA DEL ADRENO-RECEPTOR BETA-2**, (en adelante denominada como "la invención y las mejoras") para la cual se presentó una solicitud de prioridad 0921075.8 el 1 de diciembre de 2009 en el Reino Unido, y para la cual se presentó una solicitud internacional PCT, **PCT/EP2010/068429** el 29 de noviembre de 2010 designando a los Estados Unidos de América y nombrando al cedente como inventor, y como único solicitante/inventor en los Estados Unidos.

CONSIDERANDO QUE **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, una sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, EEUU., cuya dirección comercial es One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Filadelfia, PA 19102, EEUU., tiene el interés de adquirir de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** el derecho, título e interés total en y sobre la mencionada invención, y sobre y para cualquiera de las solicitudes para la mencionada invención, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, y para cualquier Patente de Invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y

CONSIDERANDO QUE **GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad constituida de conformidad con las leyes de Inglaterra cuyo domicilio social es Glaxo

Wellcome House, Berkley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Inglaterra, tiene el interés de adquirir de **GLAXOSMITHKLINE LLC** el derecho, título e interés total en y sobre la invención, y sobre y para cualquiera de las solicitudes para la invención, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad, y sobre cualquier Patente de Invención que se obtenga para la misma, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones;

**AHORA, POR LO TANTO**, a todos a quienes pueda interesar, hago constar que Yo/Nosotros, **Glenn CRATER**, **Brian NOGA**, y **Patrick WIRE**, a título oneroso que se torna hacia mí/nosotros, cuyo pago se da por recibido por medio del presente, hemos vendido mí/nuestro derecho, título e interés en y para la mencionada invención a la mencionada **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, a lo largo de los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, en y sobre la mencionada solicitud, y cualquiera de las prórogas, re-expediciones, continuaciones, continuaciones en parte y cualquiera de las divisiones de las mismas, en y para cualquier Patente de Invención de los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier derecho de prioridad de conformidad con una Convención Internacional.

Y, mí/nuestro derecho, título e interés en y para la mencionada invención a **GLAXOSMITHKLINE LLC.**, en todos los demás países a lo largo del mundo, y sobre y para cualquiera de las solicitudes en los mencionados países, y las continuaciones en parte, las patentes de adición, patentes de revalidación, patentes de importación, registros y cualquiera de las renovaciones, prórogas y divisiones de las mismas, y sobre y para cualquiera y todas las Patentes de Invención de los demás países mencionados que se puedan conceder sobre tal invención incluyendo los derechos de prioridad de conformidad con la Convención Internacional.

**GLAXOSMITHKLINE LLC** por su parte por medio de este documento cede y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** todo su derecho, título e interés en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y

posiciones en y para la solicitud incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de la solicitud con respecto a cualquiera de las solicitudes posteriores, y sobre cualquier solicitud divisional, continuación o solicitud de continuación en parte de la misma, y sobre para cualquier Certificado de Protección Complementaria, prórroga o re-expedición de la misma, y Yo/Nosotros el/los inventor(es) y **GLAXOSMITHKLINE LLC** por medio de este documento autorizamos y solicitamos cualquier patente que surja de las mismas, en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, para que se le expida a **GLAXO GROUP LIMITED**.

Y **GLAXOSMITHKLINE LLC**, por medio de este documento, y Yo/Nosotros el/los inventor (es) para mi mismo/nosotros mismos y mi/nuestros respectivos albaceas y representantes legales por medio de este documento acordamos a solicitud y por cuenta de **GLAXO GROUP LIMITED** proporcionar la información y hacer que se firme y entregue cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los actos, adicionales, solicitudes, papeles, declaraciones juradas, traspasos y otros documentos que puedan ser posibles y sean necesarios o convenientes para asegurar de una forma más efectiva y para conferirle a **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y cesionarios todo el derecho, título e interés en y para la invención y las mejoras y para y sobre la solicitud que se cede y transfiere por medio de este documento en todos los países, incluyendo los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

EN TESTIMONIO de lo cual, y con efectos a partir del 01 de diciembre de 2009, el inventor (es) y el Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE LLC** y **GLAXO GROUP LIMITED** han puesto aquí mismo sus respectivas firmas.

Nombre del Inventor

Firma

Fecha

Glenn CRATER: \_\_\_\_\_

Brian NOGA: \_\_\_\_\_

Patrick WIRE: (Firmado)

6 de agosto de 2012

FIRMADO por Richard Lewis EASEMAN

Como Apoderado y Funcionario Autorizado de **GLAXOSMITHKLINE LLC** y  
**GLAXO GROUP LIMITED:**

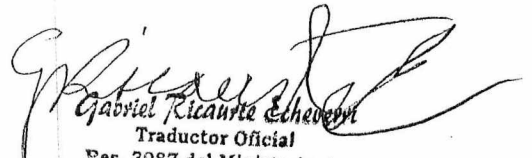
(Firmado)

fecha: 16 de agosto de 2012

Firma

===

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda  
copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

  
Gabriel Ricautta Echeverri  
Traductor Oficial  
Res. 3987 del Ministerio de  
Justicia de Agosto 17 de 1981

**ASSIGNMENT**

WHEREAS I/WE, **Darrell BAKER** a citizen of **United Kingdom of Uxbridge, Middlesex, GB**, **Mark BRUCE** a citizen of **United Kingdom of c/o Stevenage, Hertfordshire, GB** and **Marian THOMAS** a citizen of **United Kingdom of Ware, Hertfordshire, GB**, (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered certain improvements in "**COMBINATIONS OF A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-2 ADRENORECEPTOR AGONIST**" (hereinafter referred to as "the invention and improvements") for which priority application **0921075.8** was filed on **01 Dec 2009** in the **United Kingdom**, and for which a PCT international application **PCT/EP2010/068429** was filed on **29 Nov 2010**, designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

**WHEREAS** the invention and improvements, being made in the course of my employment, belong to my/our employer at that time, namely **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, and

**WHEREAS GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** has authorised and requested our making the application, and

**WHEREAS GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED**, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** the whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to the application, and

**WHEREAS GLAXO GROUP LIMITED** a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to any applications for the invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

**NOW, THEREFORE**, to all whom it may concern be it known that I/we, the inventor(s), hereby confirm the ownership by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** of the invention and improvements and the application by operation of law and, if under the law of the United States of America I/we the inventor(s) have any ownership right, title and interest in and to the invention and improvements and the application, (which I/we do not believe to be the case and claim no ownership right, title or interest in and to the invention and improvements and to the application based on the law of the United Kingdom), I/we the inventor(s) nevertheless hereby assign and transfer such ownership right, title and interest in and to the invention and improvements and to the application, including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, to **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED. GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** its whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to the application.

**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and improvements and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

**AND GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby, and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to

the invention and improvements and in and to the application hereby assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

**IN WITNESS** whereof and with effect from the **01 Dec 2009**, the inventor(s) and the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED** by virtue of Powers of Attorney granted by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED** have hereunto set their respective hands.

Inventor Name

Signature

Date

Darrell BAKER:



23rd July 2012

Mark BRUCE:

---

Marian THOMAS:

---

SIGNED by

Richard Lewis EASEMAN

as the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED**;



Signature

16 AUG 2012

Date:

---

## ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, **Darrell BAKER** a citizen of **United Kingdom** of **Uxbridge, Middlesex, GB**, **Mark BRUCE** a citizen of **United Kingdom** of **c/o Stevenage, Hertfordshire, GB** and **Marian THOMAS** a citizen of **United Kingdom** of **Ware, Hertfordshire, GB**, (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered certain improvements in "**COMBINATIONS OF A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-2 ADRENORECEPTOR AGONIST**" (hereinafter referred to as "the invention and improvements") for which priority application **0921075.8** was filed on **01 Dec 2009** in the **United Kingdom**, and for which a PCT international application **PCT/EP2010/068429** was filed on **29 Nov 2010**, designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

**WHEREAS** the invention and improvements, being made in the course of my employment, belong to my/our employer at that time, namely **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, and

**WHEREAS GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** has authorised and requested our making the application, and

**WHEREAS GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED**, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** the whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to the application, and

**WHEREAS GLAXO GROUP LIMITED** a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to any applications for the invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

**NOW, THEREFORE**, to all whom it may concern be it known that I/we, the inventor(s), hereby confirm the ownership by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** of the invention and improvements and the application by operation of law and, if under the law of the United States of America I/we the inventor(s) have any ownership right, title and interest in and to the invention and improvements and the application, (which I/we do not believe to be the case and claim no ownership right, title or interest in and to the invention and improvements and to the application based on the law of the United Kingdom), I/we the inventor(s) nevertheless hereby assign and transfer such ownership right, title and interest in and to the invention and improvements and to the application, including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, to **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**. **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** its whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to the application.

**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and improvements and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

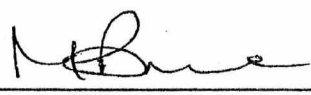
**AND GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby, and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to

the invention and improvements and in and to the application hereby assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

**IN WITNESS** whereof and with effect from the **01 Dec 2009**, the inventor(s) and the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED** by virtue of Powers of Attorney granted by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED** have hereunto set their respective hands.

| Inventor Name | Signature | Date |
|---------------|-----------|------|
|---------------|-----------|------|

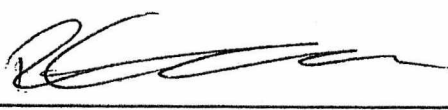
Darrell BAKER: \_\_\_\_\_

Mark BRUCE: X  X 16 JUL 2012

Marian THOMAS: \_\_\_\_\_

SIGNED by Richard Lewis EASEMAN

as the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED**:

X   
Signature

Date: 16 AUG 2012

## ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, **Glenn CRATER**, citizen of **United States** of **Mississauga, Ontario, CA**; **Brian NOGA**, citizen of **United States** of **c/o Durham, North Carolina, US**; and **Patrick WIRE**, citizen of **United States** of **Durham, North Carolina, US**, (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered certain improvements in "**COMBINATIONS OF A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-2 ADRENORECEPTOR AGONIST**" (hereinafter referred to as "the invention and improvements") for which priority application **0921075.8** was filed on **01 Dec 2009** in the **United Kingdom**, and for which a PCT international application **PCT/EP2010/068429** was filed on **29 Nov 2010**, designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, **GLAXOSMITHKLINE LLC**, a company incorporated in the State of Delaware, USA, whose trading address is One Franklin Plaza, 200 North 16<sup>th</sup> Street, Philadelphia, PA 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention, and in and to any applications for said invention, including the right to claim priority, and in and to and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States, its territories and possessions, and

WHEREAS **GLAXO GROUP LIMITED** a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE LLC** the whole right, title and interest in and to the invention and in and to any applications for the invention, including the right to claim priority, and in any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we, **Glenn CRATER, Brian NOGA and Patrick WIRE**, for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer

my/our whole right, title and interest in and to said invention to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application, and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America, including any priority rights under the International Convention

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention to **GLAXOSMITHKLINE LLC**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said all other countries which may be granted on said invention including any priority rights under the International Convention.

**GLAXOSMITHKLINE LLC** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE LLC** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

AND **GLAXOSMITHKLINE LLC** and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application hereby

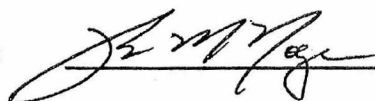
assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

**IN WITNESS** whereof and with effect from the **01 Dec 2009**, the inventor(s) and the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE LLC** and **GLAXO GROUP LIMITED** have hereunto set their respective hands.

| Inventor Name | Signature | Date |
|---------------|-----------|------|
|---------------|-----------|------|

Glenn CRATER: \_\_\_\_\_

Brian NOGA: \_\_\_\_\_



09 July 2012

Patrick WIRE: \_\_\_\_\_

SIGNED by Richard Lewis EASEMAN

as the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE LLC** and **GLAXO GROUP LIMITED**:



Signature

16 AUG 2012

Date: \_\_\_\_\_

**ASSIGNMENT**

WHEREAS I/WE, **Glenn CRATER**, citizen of **United States** of **Mississauga, Ontario, CA**; **Brian NOGA**, citizen of **United States** of **c/o Durham, North Carolina, US**; and **Patrick WIRE**, citizen of **United States** of **Durham, North Carolina, US**, (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered certain improvements in "**COMBINATIONS OF A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-2 ADRENORECEPTOR AGONIST**" (hereinafter referred to as "the invention and improvements") for which priority application **0921075.8** was filed on **01 Dec 2009** in the **United Kingdom**, and for which a PCT international application **PCT/EP2010/068429** was filed on **29 Nov 2010**, designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, **GLAXOSMITHKLINE LLC**, a company incorporated in the State of Delaware, USA, whose trading address is One Franklin Plaza, 200 North 16<sup>th</sup> Street, Philadelphia, PA 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention, and in and to any applications for said invention, including the right to claim priority, and in and to and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States, its territories and possessions, and

WHEREAS **GLAXO GROUP LIMITED** a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE LLC** the whole right, title and interest in and to the invention and in and to any applications for the invention, including the right to claim priority, and in any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we, **Glenn CRATER, Brian NOGA** and **Patrick WIRE**, for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer

my/our whole right, title and interest in and to said invention to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application, and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America, including any priority rights under the International Convention

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention to **GLAXOSMITHKLINE LLC**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said all other countries which may be granted on said invention including any priority rights under the International Convention.

**GLAXOSMITHKLINE LLC** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE LLC** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

AND **GLAXOSMITHKLINE LLC** and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application hereby

PB64030

assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

**IN WITNESS** whereof and with effect from the **01 Dec 2009**, the inventor(s) and the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE LLC** and **GLAXO GROUP LIMITED** have hereunto set their respective hands.

**Inventor Name**

**Signature**

**Date**

**Glenn CRATER:**



26/Jul/2012

**Brian NOGA:**

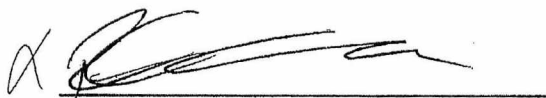
\_\_\_\_\_

**Patrick WIRE:**

\_\_\_\_\_

**SIGNED by** Richard Lewis EASEMAN

as the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE LLC** and **GLAXO GROUP LIMITED:**



Signature

16 AUG 2012

**Date:**

\_\_\_\_\_

## ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, **Darrell BAKER** a citizen of **United Kingdom** of **Uxbridge, Middlesex, GB**, **Mark BRUCE** a citizen of **United Kingdom** of **c/o Stevenage, Hertfordshire, GB** and **Marian THOMAS** a citizen of **United Kingdom** of **Ware, Hertfordshire, GB**, (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered certain improvements in "**COMBINATIONS OF A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-2 ADRENORECEPTOR AGONIST**" (hereinafter referred to as "the invention and improvements") for which priority application **0921075.8** was filed on **01 Dec 2009** in the **United Kingdom**, and for which a PCT international application **PCT/EP2010/068429** was filed on **29 Nov 2010**, designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

**WHEREAS** the invention and improvements, being made in the course of my employment, belong to my/our employer at that time, namely **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, and

**WHEREAS GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** has authorised and requested our making the application, and

**WHEREAS GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED**, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** the whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to the application, and

**WHEREAS GLAXO GROUP LIMITED** a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to any applications for the invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

**NOW, THEREFORE**, to all whom it may concern be it known that I/we, the inventor(s), hereby confirm the ownership by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** of the invention and improvements and the application by operation of law and, if under the law of the United States of America I/we the inventor(s) have any ownership right, title and interest in and to the invention and improvements and the application, (which I/we do not believe to be the case and claim no ownership right, title or interest in and to the invention and improvements and to the application based on the law of the United Kingdom), I/we the inventor(s) nevertheless hereby assign and transfer such ownership right, title and interest in and to the invention and improvements and to the application, including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, to **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED. GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** its whole right, title and interest in and to the invention and improvements and in and to the application.

**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and improvements and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

**AND GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby, and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to

the invention and improvements and in and to the application hereby assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

**IN WITNESS** whereof and with effect from the **01 Dec 2009**, the inventor(s) and the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED** by virtue of Powers of Attorney granted by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED** have hereunto set their respective hands.

**Inventor Name      Signature**

**Date**

**Darrell BAKER:** \_\_\_\_\_

**Mark BRUCE:** \_\_\_\_\_

**Marian THOMAS:**

M. Thomas

23<sup>rd</sup> July 2012

**SIGNED** by Richard Lewis EASEMAN.

as the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** and **GLAXO GROUP LIMITED:**



Signature

**Date:** 16 AUG 2012

## ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, **Glenn CRATER**, citizen of **United States** of **Mississauga, Ontario, CA**; **Brian NOGA**, citizen of **United States** of **c/o Durham, North Carolina, US**; and **Patrick WIRE**, citizen of **United States** of **Durham, North Carolina, US**, (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered certain improvements in "**COMBINATIONS OF A MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-2 ADRENORECEPTOR AGONIST**" (hereinafter referred to as "the invention and improvements") for which priority application **0921075.8** was filed on **01 Dec 2009** in the **United Kingdom**, and for which a PCT international application **PCT/EP2010/068429** was filed on **29 Nov 2010**, designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, **GLAXOSMITHKLINE LLC**, a company incorporated in the State of Delaware, USA, whose trading address is One Franklin Plaza, 200 North 16<sup>th</sup> Street, Philadelphia, PA 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention, and in and to any applications for said invention, including the right to claim priority, and in and to and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States, its territories and possessions, and

WHEREAS **GLAXO GROUP LIMITED** a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE LLC** the whole right, title and interest in and to the invention and in and to any applications for the invention, including the right to claim priority, and in any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we, **Glenn CRATER, Brian NOGA** and **Patrick WIRE**, for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer

my/our whole right, title and interest in and to said invention to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application, and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America, including any priority rights under the International Convention

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention to **GLAXOSMITHKLINE LLC**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said all other countries which may be granted on said invention including any priority rights under the International Convention.

**GLAXOSMITHKLINE LLC** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE LLC** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

AND **GLAXOSMITHKLINE LLC** and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application hereby

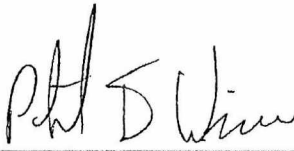
assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

**IN WITNESS** whereof and with effect from the **01 Dec 2009**, the inventor(s) and the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE LLC** and **GLAXO GROUP LIMITED** have hereunto set their respective hands.

| Inventor Name | Signature | Date |
|---------------|-----------|------|
|---------------|-----------|------|

|               |       |  |
|---------------|-------|--|
| Glenn CRATER: | _____ |  |
|---------------|-------|--|

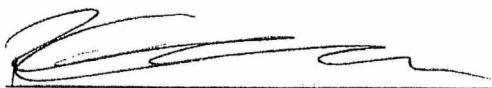
|             |       |  |
|-------------|-------|--|
| Brian NOGA: | _____ |  |
|-------------|-------|--|

|               |                                                                                     |             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Patrick WIRE: |  | Aug 6, 2012 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

SIGNED by

Richard Lewis EASEMAN.

as the Attorney & Authorised Official of **GLAXOSMITHKLINE LLC** and **GLAXO GROUP LIMITED**:

X 

Signature

Date: \_\_\_\_\_

16 AUG 2012