

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SE-EX-IND-0014 Y 0015-2007

Indicacion: 00034118 00000000

Fecha: 11

Fecha (GMO): 2005-11-25 17:00:14

Trámite: 002 PATENTE D 1 REGION-02/ 444 REGION

Dependencia: 0002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 002

Evento: 001

Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 00.034.118

Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVAS
COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE
COMPUESTOS ANTICOLINERGICAMENTE ACTIVOS Y β -
MIMETICOS**

Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Fecha de Solicitud : 11 de Mayo de 2000.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 7733, notificado por fijación en lista el 1 de Septiembre de 2005.

2. Mediante el oficio número 7733 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las siguientes observaciones hechas por su Despacho sobre el examen de fondo de la presente solicitud de patente:

2.1. **Requisitos de Patentabilidad**

El contenido de las reivindicaciones 14 y 15, que trata de "empleo de una composición...", no es patentable.

2.2. **Novedad**

La publicación WO9734871 se relaciona con composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un beta-mimético y un anticolinérgico, junto con auxiliares farmacéuticos.

El artículo "broncodilatadores en la terapia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica" describe la combinación de beta-agonistas con anticolinérgicos en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente la combinación salbutamol-ipatropio.

El artículo "Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: nuevas oportunidades para el desarrollo de medicamentos" se describen combinaciones de un beta agonista, como salmeterol y formoterol junto con anticolinérgicos de larga duración.

En consecuencia, su Despacho considera que las composiciones de las reivindicaciones 1 a 9 son iguales a las descritas en las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente composición.

2.3. Nivel Inventivo

La publicación WO 9734871 se relaciona con composiciones que comprenden una composición efectiva de un beta mimético y un anticolinérgico, junto con auxiliares farmacéuticos.

El artículo "Broncodilatadores en la terapia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica" describe la combinación de beta-agonistas con anticolinérgicos en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente la combinación salbutamol-ipatropio.

El artículo "Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: nuevas oportunidades para el desarrollo de medicamentos" se describen combinaciones de un beta agonista, como salmeterol y formoterol junto con anticolinérgicos de larga duración.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer composiciones de beta miméticos y anticolinérgicos, su Despacho considera que es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados presentan composiciones similares que tienen el mismo efecto. Un técnico con sus conocimientos y las enseñanzas de los documentos citados llegaría a sintetizar los compuestos que se pretende proteger.

Finalmente, su Despacho considera que no se demuestran ventajas sorprendentes o efectos inesperados de las composiciones de la presente solicitud en relación a las que se encuentran reveladas en el estado de la técnica.

3. Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 7733 de la manera siguiente:

196
781

3.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Presento nuevo capítulo reivindicatorio de 12 reivindicaciones en el cual las nuevas reivindicaciones han sido claramente limitadas a composiciones farmacéuticas que contienen un anticolinérgico seleccionado de un grupo específico de compuestos en combinación con un beta-mimético seleccionado también de un grupo específico de compuestos.

En particular, la nueva reivindicación principal (1) se limitó a las composiciones que tienen como compuesto anticolinérgico los compuestos presentados en la reivindicación 3 originalmente presentada y como compuesto beta mimético los compuestos presentados en la reivindicación 8 original.

Igualmente, la reivindicación 2 se ha limitado a los anticolinérgicos que se mencionaban en la reivindicación 4 original. Así mismo, las reivindicaciones 3 y 4 se basan en las reivindicaciones 5 y 6 presentadas originalmente. Las reivindicaciones 5 a 11 se basan en las reivindicaciones 9 y 15 presentadas originalmente. Por otro lado, la nueva reivindicación 12 está sustentada en la descripción.

Finalmente, se eliminaron 3 reivindicaciones del pliego reivindicatorio original de tal manera que la objeción referente a excepciones de patentabilidad ya no aplica.

3.2. **Novedad**

El artículo de Rees et al está relacionado en general con el tratamiento de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Dado que esta publicación es una revisión general del uso de broncodilatadores en el tratamiento de EPOC, es lógico que los beta-miméticos y los anticolinérgicos sean mencionados. Sin embargo, Rees no va mas allá de solo mencionar dichos compuestos y no hay ninguna mención, sugerencia o insinuación en éste documento de que exista algún beneficio derivado de la combinación de beta-miméticos y anticolinérgicos tal y como se reivindica en la presente solicitud.

Por otro lado, el artículo de Barnes et al "Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: nuevas oportunidades para el desarrollo de medicammentos" está relacionado en general con el tratamiento de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Aunque Barnes discute los anticolinérgicos de larga acción así como los agonistas de adrenoreceptores beta 2 de larga acción (junto con otras clases de compuestos activos), no

197
20

presenta, sugiere o incluso insinúa la combinación de beta miméticos y anticolinérgicos de la presente invención.

En cuanto a la página 416, segunda columna, primer párrafo, se entiende que Barnes no presenta ninguna combinación de beta-miméticos con anticolinérgicos. En efecto, en opinión del solicitante la expresión "podría ser una adición útil" no se puede entender como una enseñanza de una terapia de combinación o combinación de producto. Este apartado indica que los tratamientos de EPOC con agonistas de adrenoreceptores beta 2 de larga acción podrían ser un método terapéutico útil adicional. Este entendimiento se basa en el hecho de que en el párrafo en mención el salmeterol y el formoterol se mencionan como beneficiosos en pacientes con EPOC. La expresión "estos tratamientos" indica claramente que a los tratamientos de EPOC solo con salmeterol o con formoterol se les ve una útil aproximación terapéutica adicional.

En cuanto a W09734871 tampoco es relevante dado que está dirigido exclusivamente a compuestos nitrosados y nitrosilados, ninguno de los cuales se encuentra comprendido por las nuevas reivindicaciones.

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de novedad.

3.3. **Nivel Inventivo**

Afirma su Despacho equivocadamente que la presente invención carece de nivel inventivo porque la misma no muestra ventajas sorprendentes o efectos inesperados frente a las anterioridades. Sin embargo, la composición aca reivindicada si tienen nivel inventivo precisamente porque:

- Se observa un efecto sinérgico inesperado entre los ingredientes activos y,
- está demostrado el efecto sorprendente de la misma.

En efecto, ambos aspectos aplican para las combinaciones de acuerdo a la presente invención. En la figura 1 de la solicitud originalmente presentada se demuestra el efecto supra aditivo de la combinación de bromuro de tiotropio con formoterol. Efectos supra aditivos similares se presentan para las otras combinaciones relacionadas en la presente invención. Con el fin de sustentar lo anterior, adjunto la descripción de los resultados experimentales adicionales obtenidos a éste respecto.

198
10/17

Por lo tanto, a pesar de no ser esperada la actividad sinérgica entre los compuestos activos de la presente solicitud está totalmente demostrada por lo cual se cumple el primero de los requisitos para concluir que la invención tiene nivel inventivo.

En segundo lugar, resultó sorprendente que los efectos adversos de tipo cardíaco que se observaban tras la administración de beta miméticos se vieran reducidos al aplicar simultáneamente un anticolinérgico tal y como se sugiere en la presente invención. Incluso, este efecto positivo se observa cuando se administra solo el anticolinérgico sin presentar casi influencia sobre el sistema cardíaco. De acuerdo a lo anterior, se cumple también el requisito de efecto sorprendente.

Por lo expuesto anteriormente, las propiedades positivas de las composiciones de acuerdo a la presente invención no solo no habían sido enseñadas en el estado de la técnica, sino que se encontraban sugeridas en éste ni se podrían derivar de manera evidente del estado de la técnica.

Por otro lado, Rees describe en la sección "terapia combinatoria" un gran variedad de estudios. Muchos de ellos fueron dirigidos hacia la combinación de agonistas beta de corta acción junto con anticolinérgicos. Sin embargo, ninguno de estos estudios sugería alguna de las combinaciones de la presente invención, las cuales se caracterizan por la presencia de un beta-mimético de larga acción. Por otro lado, Barnes aparentemente no hace relación alguna en cuanto a terapia combinatoria aquí reivindicada.

Por otro lado, quiero resaltar que ninguno de los resultados discutidos en Rees hace mención a los efectos sinérgicos o a los efectos adversos cardíacos reducidos para alguna combinación. A lo largo de la sección "terapia combinatoria" se menciona la combinación de un beta-mimético de larga acción con un anticolinérgico. Sin embargo, en la página 139, segundo párrafo, Rees específicamente está en contra de las combinaciones de un beta-agonista de larga acción junto con un anticolinérgico como se reclama en la presente solicitud:

"un estudio ha sugerido que la adición de un fármaco anticolinérgico a un beta-agonista de larga acción **NO** produjo beneficio extra".

De acuerdo a lo anterior, las enseñanzas tanto de Rees como de Barnes, no pueden ser considerados como documentos que puedan llevar a una persona versada en la materia a obtener los resultados sorprendentes e inesperados mediante las combinaciones de la presente invención tales como el sinergismo de los mismos y simultáneamente que los efectos adversos de tipo cardíaco se vieran reducidos.

199
2004

En consecuencia, resulta innegable, bajo los parámetros del Manual Andino de Patentes a este respecto que precisamente menciona su Despacho, que las combinaciones reivindicadas de la presente solicitud presentan nivel inventivo.

Teniendo en cuenta que de esta manera he atendido a cabalidad las objeciones planteadas por su Despacho a la presente solicitud de patente respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de protección de patente.

4. DOCUMENTOS ADJUNTOS: Junto con este memorial presento los siguientes documentos:

- 4.1. Formulario de modificaciones
- 4.2. Recibo de pago por valor de \$91.000
- 4.3. Nuevo capítulo reivindicatorio
- 4.4. Resultados experimentales

Bogotá, 25 NOV. 2005

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 13736-805-024-1
JDF/JDF/ID-000581/WPC13736

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

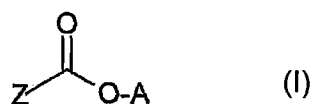
**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Dirección: D-55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania. Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania Lugar de Constitución: República Federal de Alemania. Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>00.034.118</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio de 12 reivindicaciones donde se ha limitado a composiciones farmacéuticas que contienen un anticolinérgico seleccionado de un grupo específico de compuestos, en combinación con un beta-mimético seleccionado también de un grupo específico de compuestos. Por otro lado, se han eliminado 3 reivindicaciones del pliego reivindicatorio original referentes a excepciones de la patentabilidad. Adicionalmente, se anexa copia de los resultados experimentales.	
6	Comprobante de pago No. <u>05-87.532</u> Fecha: <u>Noviembre 15 de 2005</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 91.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

201
70

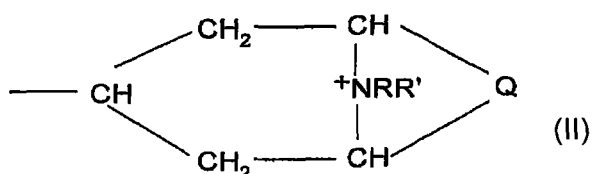
Nuevas Reivindicaciones

- 1) Una composición farmacéutica que contiene un anticolinérgico el cual se selecciona de bromuro de glicopirronio o de los ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de fórmula (I)



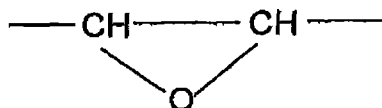
en donde

A denota un grupo de la fórmula general (II)



en la cual

Q denota uno de los grupos de doble enlace $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó

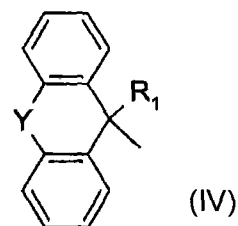
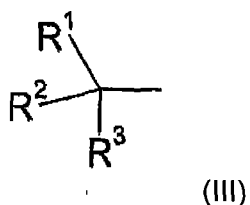


R denota un grupo metilo, etilo o propilo, opcionalmente sustituido con flúor o hidroxi,
R'denota metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo,

y

un equivalente de un anión X, seleccionado del grupo que incluye cloruro, bromuro y sulfonato de metano, preferiblemente bromuro, contrarresta la carga positiva del átomo N,

Z denota uno de los grupos



en donde

Y denota un enlace sencillo o un átomo de O;

202
154

R¹ denota hidrógeno, OH, metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo;

R² denota un grupo tienilo, fenilo o ciclohexilo, en donde estos grupos también se pueden sustituir por metilo y el tienilo o fenilo también se puede sustituir con flúor o cloro.

R³ denota hidrógeno o un grupo tienilo o fenilo el cual puede ser opcionalmente sustituido con flúor, cloro o metilo,

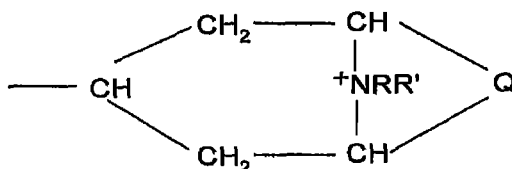
opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros o sus mezclas.

y un β-mimético seleccionado del grupo compuesto de formoterol, salmeterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol y 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]2metil-2-butilamino}etanol,

opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas y opcionalmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

- 2) Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el anticolinérgico se selecciona de ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I), en donde

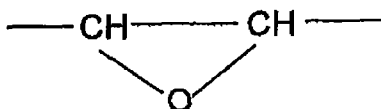
A denota un grupo de la fórmula general (II)



(II),

en el cual

Q denota uno de los grupos de enlace doble $-\text{CH}=\text{CH}-$, CH_2-CH_2- ó



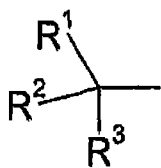
R denota metilo o etilo

R' denota metilo

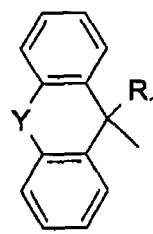
y

un equivalente del anión X = bromuro contrarresta la carga positiva del átomo N,

Z denota uno de los grupos



(III)



(IV)

en donde

Y denota un átomo de O;

R¹ denota hidrógeno, OH, o hidroximetilo;

R² denota un grupo tienilo, fenilo o ciclohexilo;

R³ denota hidrógeno o un grupo tienilo o fenilo,

opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

- 3) Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el anticolinérgico se selecciona de las sales de tiotropio.
- 4) Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizada porque el anticolinérgico, que tiene efecto prolongado, es bromuro de tiotropio.
- 5) Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el β -mimético, que tiene efecto prolongado, es seleccionado del formoterol y

201
201

del salmeterol, opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros o sus mezclas y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles.

- 6) Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el anticolinérgico es bromuro de tiotropio y el β -mimético es fumarato de formoterol.
- 7) Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el anticolinérgico es bromuro de tiotropio y el β -mimético es salmeterol.
- 8) Una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque es una composición farmacéutica de aplicación inhalativa.
- 9) Un proceso para la producción de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizada porque uno mezcla y produce un anticolinérgico y un β -mimético y opcionalmente otros materiales coadyuvantes y/o portadores de según métodos en si conocidos.
- 10) Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9 útil para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.
- 11) Composición según la reivindicación 10 útil para la producción de un medicamento para el tratamiento del asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.
- 12) Composición según la reivindicación 11 útil para la producción de un medicamento para el tratamiento del asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas con efectos secundarios cardiacos mínimos.

COLO 13736 805 024 1
JDF/ID593/WPC13736

205
710

ANEXO: otros resultados experimentales

Investigaciones con bromuro de tiotropio y hemisulfato de salmeterol en perros anestesiados

En experimentos en perros anestesiados (pentobarbitona) con ventilación artificial (suxametonio) e instrumentación para la medición de las pruebas de función pulmonar y cardiovascular, se precipitó el broncoespasmo por medio de la inyección intravenosa de acetilcolina, 30, 15, y 0 min. antes y 1, 5, 10, 20, 30, 60, 120 y 180 min. después de administración de compuestos broncoespasmodícos de prueba inhalados. A grupos de 6 perros cada uno se les administraron 3 y 6 µg de bromuro de tiotropio resp., 6 y 12 µg de hemisulfato de salmeterol resp., o una combinación de 3 µg de bromuro de tiotropio y 6 µg de hemisulfato de salmeterol durante la inspiración dentro del tubo orotraqueal por medio de un dispositivo (Respimat).

El efecto broncoespasmodíco del hemisulfato de salmeterol ya era máximo después de 1 a 5 min. y se disipó casi por completo en 180 min. En contraposición, el efecto del bromuro de tiotropio se desarrolló lentamente, se alcanzó un máximo después de 60 min. solamente, pero se mantuvo casi por completo durante todo el periodo de observación.

La combinación de los compuestos mostró un rápido comienzo de acción y en esencia se mantuvo durante 180 min. La inhibición media del broncoespasmo calculada en los 180 min. posteriores a la administración del compuesto de prueba se relacionó con la dosis después del hemisulfato de salmeterol (6 µg: $21,0 \pm 3,24\%$, 12 µg: $31,5 \pm 3,82\%$) así como después del bromuro de tiotropio (3 µg: $34,2 \pm 1,80\%$, 6 µg: $57,0 \pm 1,1\%$).

La combinación de 3 µg de bromuro de tiotropio con 12 µg de hemisulfato de salmeterol indujo una inhibición promedio de $62,3 \pm 3,61\%$ y fue significativamente más potente que las de 6 y 12 µg de hemisulfato de salmeterol resp., y 3 µg de bromuro de tiotropio. El efecto de la combinación también fue más pronunciado que la sumatoria calculada de los componentes solos ($48,0 \pm 2,57\%$).

El hemisulfato de salmeterol ocasionó un aumento de la frecuencia cardiaca de 11,0 latidos por minuto con 6 µg y 11,3 latidos por minuto con 12 µg (calculado en 60 min.) en tanto que el bromuro de tiotropio no tuvo efecto sobre esta variable. El efecto taquicárdico promedio de la combinación de 6 µg de

206
72

hemisulfato de salmeterol con 3 µg de bromuro de tiotropio fue de menor magnitud (3,6 latidos por minuto) que el de 6 µg de hemisulfato de salmeterol solo, una diferencia que alcanzó significancia estadística.

Investigaciones con Bromuro de tiotropio y 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol en perros anestesiados

En experimentos en perros anestesiados (pentobarbitona) con ventilación artificial (suxametonio) e instrumentación para las pruebas de medición de función pulmonar y cardiovascular se precipitó el broncoespasmo mediante la inyección intravenosa de acetilcolina, 30, 15, y 0 min. antes y 1,5, 10, 20, 30, 60, 120 y 180 min. después de la administración de compuestos broncoespasmolíticos de prueba inhalados. A grupos de 6 perros cada uno se les administraron 3 µg de bromuro de tiotropio, 40 y 120 µg 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol-metanosulfonato resp., o se les administró una combinación de 3 µg de bromuro de tiotropio y 40 µg de 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol-metanosulfonato durante la inspiración dentro del tubo orotraqueal por medio de un dispositivo (Respimat).

El efecto broncoespasmolítico de 40 µg de 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol-metanosulfonato, inhibición de 57%, ya era máximo después de 5 min. y se disipó hasta el 17% en el curso de 180 min. Con 120 µg, el efecto máximo de una inhibición de 73% se alcanzó después de 10 min. y pasados 180 min. la inhibición llegaba a 28%. En contraposición, el efecto del bromuro de tiotropio se desarrolló lentamente, se alcanzó un máximo de 40% de inhibición después de 60 min. únicamente, pero se mantuvo casi completo durante todo el periodo de observación en 34% después de 180 min.

La combinación de los compuestos mostró un rápido comienzo de acción, con un máximo de 87% después de 5 min., y alcanzó todavía un 71% de inhibición después de 180 min. La media de la inhibición del broncoespasmo calculada en el curso de 180 min. después de la administración de la combinación de 40 µg 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol-

207
712

metanosulfonato y 3 µg de bromuro de tiotropio fue más pronunciada que la de los componentes separados asó como la de 120 µg de 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol-metanosulfonato.

El 1-[2H-5-Hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol-metanosulfonato aumentó la frecuencia cardiaca (40 µg: 35% después de 30 min. y 17% después de 180 min.; 120 µg: 57% después de 5 min. y 13% después de 180 min.) en tanto que el bromuro de tiotropio no tuvo este efecto. La combinación de los compuestos indujo después de 30 min. un incremento máximo de la frecuencia cardiaca de sólo 7%, que cedió hasta 2% después de 180 min.

COLO 13736 805 024 1

JDF/ID584/WPC13736

radiacion : RM03418 autorizado Fecha : 16
 Fecha (HMS) : 1995-11-25 17:03:14
 tramite : MRZ DOMINICO D I RESOLU-CO 444 RESOLU C
 Dependencia: SGM DIVISION DE NUEVA ORGANIZACION

NOT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 87,532
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2005

[illegible]

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496710	15/11/2005	56.100.000.00

100
 90
 80
 70
 60
 50
 40
 30
 20
 10
 0

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			91,000.00
		TOTAL ;	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Qdo 13736-805-024-1

709
709

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

375
2006-03-02

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N° 2339

REFERENCIA	Radicación	00 34118
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	002

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 34118, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 2-14
- . Ejemplos: folios 15-24
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 206-209
- . Se reivindica prioridad presentada en Alemania el 12.05.99 bajo el número 19921693.2

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud, se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque contiene un anticolinérgico de larga acción y un beta mimético de larga acción.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/165

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que:
"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

210-
22

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*

Si bien las aclaraciones hechas por el solicitante, soportadas en los datos adjuntados, en donde se dice que las combinaciones de tiotropio y salmeterol, así como las de tiotropio y 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2[3-(4-n-butoxifenil)-2-metil-2-propilamino] etanol son sinérgicas, no se puede generalizar este efecto sinérgico a todas las combinaciones de las reivindicaciones 1 y 2, debido a que el efecto sinérgico es inesperado y particular para cada combinación y, por lo tanto, debe demostrarse para cada caso. En conclusión se puede decir que las combinaciones con efecto sinérgico comprobado en los folios 210-212, son las únicas que se pueden considerar inventivas.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

02 MAR. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 0250	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------