

CAVELIER

ABOGADOS

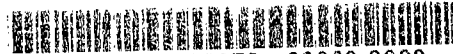
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-038672-00009-0000

Fecha: 2008-10-03 16:14:26 Dep: 2020 NUL CREACION
Of: 11 PATENTUYH Iva: 379 FASL NACIONAL II
Act: 444 RESPON STARLOQU Folios: 10

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03038672
Asunto : Solicitud de patente para: "NUEVAS
COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A VASE DE
SALES DE TIOTROPIO Y SALES DE SALMETEROL"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Fecha de Solicitud: 8 de mayo de 2003.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 9195 notificado por fijación en lista del 11 de Julio de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 9195 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

3.1 Descripción.

Su Despacho enuncia lo siguiente:

"No se encontraron datos que demuestren la reducción de los efectos secundarios de la aplicación de salmeterol, los cuales pueden ser inquietud, excitación, asomnía, miedo, tremor de los dedos, sudoraciones y dolor de cabeza, la mayor rapidez y duración del efecto en la terapia de las enfermedades respiratorias con una aplicación al día y su comparación con los previamente divulgados en el estado de la técnica".

CAVELIER

ABOGADOS

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Inicialmente, mi representada desea poner de presente, que la composición reivindicada en la presente solicitud reduce los efectos secundarios causados por antagonistas β_2 , como el salmeterol, debido a la aplicación simultanea de anticolinergicos. Adicionalmente, se aclara a su Despacho, que dicho efecto no ha sido divulgado con anterioridad en el estado del arte y por tanto el mismo es inesperado.

De modo que, dado que el efecto de reducir los efectos secundarios del salmeterol es diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos y empleados en terapia de enfermedades de vías respiratorias, se considera que no resulta necesario presentar datos comparativos adicionales que permitan sustentar y/o entender la presente invención, así como demostrar el avance que representa en el estado del arte. Así entonces, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.2 Reivindicaciones

Su Despacho enuncia:

"La reivindicación 8 referente a las "cápsulas" se encuentra de forma general y amplia"

Con el fin de atender la anterior observación y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio la reivindicación 8 ha sido eliminada. De tal manera que el nuevo capítulo reivindicatorio esta constituido por siete (7) reivindicaciones y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud de patente, se ven afectadas por los documentos WO 97/34871 (D1) y WO 00/47200 (D2).

CAVELIER

ABOGADOS

Su despacho enuncia:

"El problema técnico planteado en esta solicitud como es obtener "una composición farmacéutica de una sal de salmeterol y una sal de tiotropio como polvos para inhalación", sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en las composiciones farmacéuticas divulgadas en D1 y D2, de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear Habilidad Inventiva".

Con respecto a que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, mi representada desea señalar lo siguiente:

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de reducir los efectos secundarios de la aplicación de anticolinérgicos β , como el salmeterol y la mayor rapidez y duración del efecto en la terapia de las enfermedades respiratorias. La presente solicitud de patente se refiere particularmente a composiciones de medicamentos a base de sales de tiotropio y sales de salmeterol en mezcla con un excipiente de tamaño de partícula medio entre 10 y 150 μm . Asimismo, las composiciones reivindicadas presentan un efecto no descrito previamente en el estado de la técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior mi representada desea señalar lo siguiente:

4.1 Con respecto a D1

D1 menciona el tiotropio y el salmeterol en dos largas listas diferentes de compuestos. Sin embargo, en dicho documento D1, la combinación específica de ambos compuestos ni los efectos secundarios causados por el salmeterol son enseñados y/o sugeridos. Por tanto, se considera que la individualización del salmeterol y el tiotropio realizada por el Señor Examinador solamente resulta posible si se efectúa un análisis retrospectivo de la presente invención, esto es, partiendo de la solución dada al problema técnico que la misma pretendía resolver. Lo anterior, por cuanto se reitera que no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 que permita concluir lo contrario.

CAVELIER

ABOGADOS

Así entonces, no se considera que para una persona versada en la materia correspondiente, esta invención pudiera resultar obvia o se derive de manera evidente a partir del documento D1 referenciado y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4.2 Con respecto a D2

D2 únicamente esta relacionado con composiciones que comprenden tiotropio y formoterol. Asimismo, D2 no sugiere que el formoterol se pueda reemplazar por otro antagonista β y/o que los efectos laterales del salmeterol se podrían ver reducidos administrando simultáneamente tiotropio. De modo que, la presente invención no resulta obvia o se deriva de manera evidente a partir de D2.

Así entonces, debido a que los documentos D1 y D2 citados por su Despacho no divulgan específicamente los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, y además los compuestos reivindicados presentan un efecto técnico no descrito en el arte anterior y que además es inesperado, la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva, ya que tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes una composición tienen nivel inventivo cuando:

"- presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similarmente conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados"¹.

De otro lado, se presenta nuevamente anexo al presente memorial los datos farmacológicos para la combinación de hemisulfato de salmeterol y el bromuro de tiotropio presentados en el memorial de respuesta al Oficio No.13841 radicado en su Despacho el 10 de Marzo de 2008. Los resultados claramente indican por un lado, que hay un efecto broncoespasmolítico sinérgico comparado con sustancias aplicadas individualmente y también una reducción significativa del aumento de la frecuencia cardiaca, la cual es causada por la aplicación simultanea del bromuro de tiotropio con el hemisulfato de salmeterol.

¹ IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Página 82.

CAVELIER

ABOGADOS

Finalmente, debido a que la composición reivindicada presenta un efecto sorprendente e inesperado, esta claro que la presente invención es inventiva.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Datos farmacológicos sobre la combinación de salmeterol y tiotropio.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-007-2

er MGM\MGM\ID-135683\WPC13736

No. M-2008-135683\MGM

174



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE:	
	☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 172, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 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: 217 92 11 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>03.038.672</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-75,267</u> Fecha: <u>22 de septiembre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ 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	

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que contiene una o varias sales de tiotropio (1) en combinación con una o varias sales de salmeterol (2), opcionalmente en la forma de enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de sus racematos, opcionalmente en la forma de solvatos o hidratos **caracterizada porque** es un polvo de inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, con un tamaño de partícula medio entre 10 y 150 μm .

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque 1 está contenido en forma del cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, paratoluenosulfonato o metilsulfato, preferiblemente en forma del bromuro.

3. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizada porque 2 se elige de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido xinafónico o ácido maléico.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizado porque 2 se elige de las sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metanosulfonato, preferiblemente de hidrocloreuro y sulfato.

5. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque las relaciones en peso de tiotropio 1 a salmeterol 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a 30:1, preferiblemente de 1:230 a 20:1.

6. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque una aplicación única corresponde a una dosificación de la combinación de principios activos 1 y 2 de 0,01 a 1000 μg , preferiblemente de 0,1 a 200 μg .

7. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es un polvo de inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, elegidos del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que contiene una o varias sales de tiotropio (1) en combinación con una o varias sales de salmeterol (2), opcionalmente en la forma de enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de sus racematos, opcionalmente en la forma de solvatos o hidratos **caracterizada porque** es un polvo de inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, con un tamaño de partícula medio entre 10 y 150 µm.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque 1 está contenido en forma del cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, paratoluenosulfonato o metilsulfato, preferiblemente en forma del bromuro.

3. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizada porque 2 se elige de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido xinafónico o ácido maléico.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizado porque 2 se elige de las sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metanosulfonato, preferiblemente de hidrocloreuro y sulfato.

5. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque las relaciones en peso de tiotropio 1 a salmeterol 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a 30:1, preferiblemente de 1:230 a 20:1.

6. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque una aplicación única corresponde a una dosificación de la combinación de principios activos 1 y 2 de 0,01 a 1000 µg, preferiblemente de 0,1 a 200 µg.

7. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es un polvo de inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, elegidos del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

Investigaciones con perros narcotizados tratados con bromuro de tiotropio y hemisulfato de salmeterol

Durante experimentos se indujeron a perros narcotizados (barbitol) y con respiración artificial (suxametonium) con instrumentos para la medición de las funciones pulmonares y cardiovasculares a tener broncoespasmos de prueba a los 30, 15 y 0 minutos con anterioridad, así como a los 1, 5, 10, 20, 30, 60, 120 y 180 minutos posteriores a la administración inhalada de sustancias de prueba broncoespasmolíticas por inyección intravenosa de acetilcolin. A grupos de 6 perros se les suministró a través de un aplicador en aerosol (Respimat®) 3 o 6 μg de bromuro de tiotropio, 6 o 12 μg de hemisulfato de salmeterol o una combinación de 3 μg de bromuro de tiotropio y 6 μg de hemisulfato de salmeterol durante la inspiración en la tubo orotraqueal.

El efecto broncoespasmolítico del hemisulfato de salmeterol tuvo su máximo después de 1 bis 5 min y había decaído casi por completo después de 180 minutos. El efecto del bromuro de tiotropio evolucionó lentamente y alcanzó su máximo después de 60 min pero permaneció con efecto durante todo el tiempo de observación. La combinación de ambas sustancias produjo una evolución rápida con intensidad casi completa durante 180 minutos.

Los valores calculados para la inhibición broncoespásmica media más de 180 minutos después de administración de las sustancias de prueba demostraron una dependencia en la dosis para el hemisulfato de salmeterol (6 μg : $21.0 \pm 3.24\%$, 12 μg : $31.5 \pm 3.82\%$) así como para el tiotropio de bromuro (3 μg : $34.2 \pm 1.80\%$, 6 μg : $57.0 \pm 1.10\%$).

La combinación de 3 μg de bromuro de tipropio y 6 μg de hemisulfato de salmeterol produjo una inhibición media de $62.3 \pm 3.61\%$ y fue significativamente más efectiva en comparación con una de 6 o 12 de hemisulfato de salmeterol y de una de 3 μg de bromuro de tiotropio. El efecto de la combinación fue igualmente más fuerte que la suma calculada para los efectos individuales de los componentes individuales ($48.0 \pm 2.57\%$).

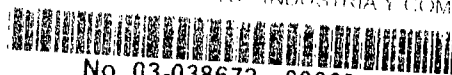
La frecuencia cardiaca aumentó con 6 μg de hemisulfato de salmeterol en 11.0 latidos/minuto y con 12 μg en 11.3 latidos/minuto (calculados en 60 minutos), mientras que el bromuro de tiotropio no tuvo ningún efecto en este sentido. El valor medio del efecto taquicárdico de 6 μg de hemisulfato de salmeterol combinado con 3 μg de bromuro de tiotropio fue inferior (3.6 latidos/minuto) que el de 6 μg de hemisulfato de salmeterol sólo; la diferencia fue estadísticamente significativa.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 75,267
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-038672- -00009-0000

Fecha: 2008-10-03 16:14:26 Dep: 2020 NUL CREACION
Tra: 11 PATENTELIYI Lvs: 379 FASLNACIONALI
Act: 444 RLSPULSTARLOUL Folios: 10

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756185	22/09/2008	33,230,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16571-841-001-3, 13736-841-007-2

D1
182

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: C07D 211/18, 211/32, 211/68, 213/40, 223/10, 243/00, 279/12, 311/74, 401/06, C07J 7/00	A1	(11) International Publication Number: WO 97/34871 (43) International Publication Date: 25 September 1997 (25.09.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/04319 (22) International Filing Date: 19 March 1997 (19.03.97) (30) Priority Data: 08/620,882 22 March 1996 (22.03.96) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/620,882 (CIP) Filed on 22 March 1996 (22.03.96) (71) Applicant (for all designated States except US): NITROMED, INC. [US/US]; 801 Albany Street, Boston, MA 02118 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GARVEY, David, S. [US/US]; 10 Grand Hill Drive, Dover, MA 02030 (US). LETTS, L., Gordon [AU/US]; 12 Abbott Road, Dover, MA 02030 (US). RENFROE, H., Burt [US/US]; 90 Bristol Road, Wellesley, MA 02181 (US). RICHARDSON, Stewart, K. [GB/US]; 194 Southworth Drive, Ashford, CT 06278 (US).	(74) Agents: HERRON, Charles, J. et al.; Carella, Byrne, Bain, Gilfillan, Cecchi, Stewart & Olstein, 6 Becker Farm Road, Roseland, NJ 07068 (US). (81) Designated States: AU, CA, JP, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the</i> <i>claims and to be republished in the event of the receipt of</i> <i>amendments.</i>	
(54) Title: NITROSATED AND NITROSYLATED COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AND THEIR USE FOR TREATING RESPIRATORY DISORDERS		
(57) Abstract Disclosed are (i) compounds of a steroid, a β -agonist, an anticholinergic, a mast cell stabilizer and a phosphodiesterase (PDE) inhibitor directly or indirectly linked to a NO or NO ₂ group or a group which stimulates endogenous production of NO or EDRF <i>in vivo</i> ; (ii) compositions of steroids, β -agonists, anticholinergics, mast cell stabilizers and PDE inhibitors, which can optionally be substituted with at least one NO or NO ₂ moiety or a group which stimulates endogenous production of NO or EDRF <i>in vivo</i> , and a compound that donates, transfers or releases nitric oxide as a charged species, i.e., nitrosonium (NO ⁺) or nitroxyl (NO ⁻), or as the neutral species, nitric oxide (NO) or that stimulates endogenous production of NO or EDRF <i>in vivo</i> ; and (iii) uses for them in preventing and/or treating respiratory disorders.		


D2
183

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/135, 31/46, A61P 11/00	A1	(11) International Publication Number: WO 00/47200 (43) International Publication Date: 17 August 2000 (17.08.00)
(21) International Application Number: PCT/EP00/00958 (22) International Filing Date: 7 February 2000 (07.02.00) (30) Priority Data: 9902689.0 8 February 1999 (08.02.99) GB (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HASSAN, Ian, Francis [GB/GB]; 34 Kennedy Road, Horsham, West Sussex RH13 5DA (GB). CLARKE, Jeremy, Guy [GB/GB]; 8, Stirling Way, Horsham, West Sussex RH13 5RP (GB). CUENOUD, Bernard [CH/GB]; Lodge 2, Novartis Horsham Research, Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB).		(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: COMBINATIONS OF FORMOTEROL AND A TIOTROPIUM SALT (57) Abstract A medicament containing, separately or together, (A) formoterol or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of formoterol or said salt and (B) a tiotropium salt of a pharmaceutically acceptable acid, for simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.		

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03-038672

Clasificación Internacional (IPC): A61K031/046, A61K9/08

Concepto Técnico No. 0631

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP01/12962

Fecha de Presentación Internacional 09/11/2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 48 a 78 y 84 a 85 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 79 a 83 como se radicó inicialmente
Folios 139 a 140 modificadas
Folios 179; 180 (estudiadas) modificadas

Prioridad: Folio 01: 13 de Noviembre de 2000, DE, 10056104.7

Respuesta del solicitante Folios: 131 a 145; Folios: 172 a 176 y 180

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 13 de Noviembre de 2000 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE SALES DE TIOTROPIO Y SALES DE SALMETEROL"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevas composiciones de medicamentos a base de sales de tiotropio y sales de salmeterol, sus procedimientos de preparación y su uso en terapia de enfermedades de vías respiratorias.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de reducir los efectos secundarios de la aplicación de β -miméticos, tal como el **salmeterol**, los cuales pueden ser inquietud, excitación, asomnía, miedo, temblor de los dedos sudoraciones y dolor de cabeza, y la mayor rapidez y duración del efecto en la terapia de las enfermedades respiratorias con una aplicación al día (Folio 49-50, solicitud presentada)

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un medicamento con una o varias sales de tiotropio en combinación con una o varias

sales de salmeterol, su procedimiento de preparación y su uso en terapias respiratorias.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K031/046, A61K9/08

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 13/11/2000 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 97/34871	“Nitrosated and nitrosylated compounds and compositions and their use for treating respiratory disorders”	25/09/1997
D2	WO 00/47200	“Combinations of formoterol and a tiotropium salt”	17/08/2000

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El documento **D1** ya combinaba las sales de tiotropio con sales salmeterol, con otros principios activos como polvos de inhalación. Las composiciones de la solicitud presentada se encuentran contenidas por lo tanto en **D1**, sin evidenciarse el efecto inesperado al utilizar sólo estos dos principios activos frente a las composiciones de **D1** y cómo supera el arte anterior.

El solicitante anexa datos de los resultados farmacológicos en perros según Folios 175 y 180, sin embargo no se evidencian con estos cómo se supera el arte anterior frente a la composiciones de una o varias sales de tiotropio y un beta agonista tal como salmeterol.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 de la solicitud presentada se refiere a una composición farmacéutica que contiene **una o varias sales de tiotropio (1) en combinación de una o varias sales de salmeterol (2)**, opcionalmente en la forma de enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de sus racematos, opcionalmente en la forma de solvatos o hidratos caracterizada porque es **un polvo de inhalación que contiene 1 y 2**, en mezcla de coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, con **un tamaño de partícula medio entre 10 y 150µm**.

La reivindicación 6 se refiere a la composición farmacéutica porque una aplicación única corresponde a una dosificación de **la combinación de los principios activos 1' y 2' de 0.01 a 1000µg**

D1 es el estado más cercano de la técnica pues previamente divulgaba composiciones farmacéuticas para tratar los desórdenes respiratorios, los cuales comprenden: un esteroide, **un β-agonista, anticolinérgicos**, estabilizadores de los mastocitos e inhibidores de PDE.

Las composiciones de **D1** según la reivindicación 4 comprenden:

- Un esteroide seleccionado del grupo consistente de beclometasona, fluticasona, entre otros
- El **β -agonista** es seleccionado del grupo que consiste de **salmeterol (solicitud presentada)**, albuterol, metaproterol entre otros.
- El **anticolinérgico** es seleccionado del grupo consistente de ipratropium, flutropium, **tiotropium (solicitud presentada)** y rizpenzepina.
- El estabilizador de mastocitos es seleccionado del grupo de cromolyn y nedocromil o
- El inhibidor PDE es seleccionado del grupo de tolafentrine, piclamilast, rolipram, entre otros.
- Un compuesto que dona, transfiere o libera óxido nítrico o estimula la producción endógena de NO o EDRF *in vivo*
(Ver página 65, reivindicación 3 y 4-D1)

Las **composiciones** utilizadas en **D1** pueden encontrarse en **soportes** líquidos, **sólidos** y gaseosos y vehículos, expansores de volumen, y materiales de tableteo y **encapsulación** administradas preferiblemente **por inhalación** (oral y/o nasal) entre otros.

Los soportes farmacéuticamente aceptables en **D1** pueden ser agua, soluciones de sal, gelatina, **lactosa**, **amilosa** entre otros. (Ver página 43, líneas 3-23)

La dosis puede ser administrada en cantidades de **1 a 100mg/Kg** de peso y usualmente de 3 a 30mg/Kg-**D1**

En la solicitud presentada hay ausencia del esteroide, un estabilizador de mastocitos o un inhibidor de PDE y un compuesto que dona, transfiere o libera óxido nítrico o estimula la producción endógena de NO o EDRF *in vivo*. **D1** en sus composiciones farmacéuticas, adiciona el esteroide, un estabilizador de mastocitos o un inhibidor de PDE y un compuesto que dona, transfiere o libera óxido nítrico o estimula la producción endógena de NO o EDRF *in vivo*.

De acuerdo con lo anterior la composición de la solicitud presentada se encuentra contenida en **D1**, sugiriéndose previamente **una o varias sales de tiotropio (1) en combinación con una o varias sales de salmeterol (2)**, en **polvos para inhalación**.

El solicitante no presenta el efecto superior de las composiciones sin esteroide, un estabilizador de mastocitos o un inhibidor de PDE y un compuesto que dona, transfiere o libera óxido nítrico o estimula la producción endógena de NO o EDRF *in vivo*.

D2 enseña previamente **combinaciones** separadamente o conjuntamente de **formoterol** y una sal de **tiotropio**, para el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

El medicamento de **D2** puede ser polvo seco para inhalación en cápsulas, las cuales pueden contener de 3 a 36µg de **formoterol** y de 3 a 80µg de **tiotropio**. (Ver página 6, líneas 26-33)

D2 enseña ejemplos de polvos para inhalación en la página 9 y 10, tales como 2, 3 y 4-92, y 94-152 en diferentes proporciones de **formoterol** fumarato dihidrato y bromuro de **tiotropio** con **lactosa monohidrato**, con tamaños de partícula de **1-5µm**. (Ver

ejemplo 3)

El ejemplo 24 entre otros enseña: (Ver página 9 y 10-D2):

Fumarato de Formoterol Dihidrato (Partes)	30
Bromuro de Tiotropio (Partes)	9
Lactosa Monohidrato (Partes)	4961

La diferencia de la solicitud presentada con **D2** es el empleo de **salmeterol** un beta-2 agonista adrenérgico de larga duración. **D2** emplea **formoterol** el cual también un beta-2 agonista adrenérgico de larga duración.

En la solicitud presentada el ejemplo 1 (Ver Folio 73, tabla 1) para polvos para inhalación presenta la formulación con las siguientes proporciones, las cuales comparadas con **D2** no presentan diferencias significativas:

Salmeterol Hemisulfato (Partes)	27.9
Bromuro de Tiotropio (Partes)	10.8
Lactosa Monohidrato (Partes)	4961.3

D2 por lo tanto ya divulgaba las composiciones farmacéuticas que contienen una o varias sales de tiotropio con sales de compuestos beta-2 agonistas adrenérgicos de larga duración.

Es evidente para el experto en la materia, intercambiar **formoterol** por **salmeterol** **ambos beta-2 agonistas adrenérgicos de larga duración**, para emplearlos en combinación con sales de tiotropio de acuerdo con lo previamente divulgado en **D1** y **D2**, utilizando los mismos excipientes tales **como lactosa** y proporciones similares de los mismos para utilizar como **polvos para inhalación en cápsulas**.

No se evidencia el efecto inesperado y superior de las composiciones farmacéuticas, en comparación con las previamente divulgadas el estado de la técnica que superen a la tecnología anterior.

El problema técnico planteado en esta solicitud como es obtener “**una composición farmacéutica de una sal de salmeterol y una sal de tiotropio como polvos para inhalación**”, sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en las composiciones farmacéuticas divulgadas en **D1** y **D2**, de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear Habilidad Inventiva.

Las reivindicaciones 1 a 7 carecen de nivel inventivo pues se obtendrían de forma obvia y derivándose del estado técnica de acuerdo con los documentos **D1** y **D2**

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 7 (Folio: 179)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 0631	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202070
---------------------------	--