

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2561/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048024- -00010-0000
Fecha: 2008-04-15 15:30:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Re: Expediente No. 03-048.024
Solicitud de patente a nombre de **Nycomed GmbH.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Nycomed GMBH.**, domiciliada en Konstanz, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15919 del 7 de diciembre de 2007 relacionado con el concepto técnico No. 2253, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 21 reivindicaciones y cuyo sustento se encuentra en el antiguo capítulo reivindicatorio y en la descripción.

Respecto a estas modificaciones, atentamente manifiesto que las mismas no amplían la materia objeto de la solicitud estudiada y se presentan con el fin de brindar cabal cumplimiento a las objeciones planteadas por el examinador en cuanto al requisito de novedad de la presente invención.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-26,826 del 3 de abril de 2008 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

Expediente 2003 048 024

2. Novedad

El señor examinador señala en su concepto técnico que los documentos D1 y D2 afectan el requisito de novedad de la presente invención.

En este sentido, me permito señalar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación por separado de cada una de las referencias D1 y D2.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*” (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios; y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en

estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante ahora a la luz de las nuevas reivindicaciones presentadas se encontrara comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como ahora se demostrará.

2.1 Novedad de la solicitud en estudio sobre lo divulgado en el documento WO 0074654 (D1).

Este documento revela formas de administración y preparaciones para compuestos que son susceptibles al ácido. En efecto, D1 revela que las formas de administración contienen unidades de compuesto activo individual. El ingrediente activo en unidades se encuentra presente en una matriz hecha de una mezcla que comprende por lo menos un alcohol graso y por lo menos una parafina sólida, en la matriz hecha de una mezcla de triglicérido y al menos una parafina sólida o en una matriz que comprende al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida. Este documento además, revela que las unidades son microesferas, las cuales pueden ser producidas por un método llamado "prilling" el cual se emplea para realizar agregados de materia en el campo técnico de los fertilizantes.

Por el contrario, la invención en estudio enseña ahora en su capítulo reivindicatorio modificado una preparación en la cual un ingrediente activo seleccionado del grupo de **N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), el óxido N de roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast y su óxido N**, es esencialmente dispersada o disuelta en una matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, **glicérido parcial** y éster de ácido graso y en donde la preparación está en la forma de micro esferas.

Como el señor examinador puede constatar a partir del nuevo capítulo reivindicatorio, el documento D1 ya no puede afectar la novedad de la solicitud en estudio, pues no enseña ni sugiere el compuesto específico que ahora se revela en la nueva reivindicación 1 independiente. Aún más, la solicitud EP 00126847 de la cual se reivindica la prioridad divulgó por primera vez tal materia.

Por tal razón, solicito que sea reconocida la novedad de la solicitud en estudio sobre lo mencionado en D1 ya que dicha anterioridad no describe este compuesto como ingrediente activo.

2.2 Novedad de la solicitud en estudio sobre lo divulgado en el documento DE19925710 (D2).

Por su parte, el documento D2 enseña una forma de dosificación para agentes también lábiles al ácido, la cual contiene auxiliares farmacéuticos y diversas unidades de agente activo. El agente activo se encuentra presente en unidades individuales en una matriz que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida. La preparación se hace en forma de micro-esferas mediante la formación de gotas de una solución o dispersión de la composición.

En contraste, la invención en cuestión ahora enseña en su capítulo reivindicatorio modificado una preparación en la cual un ingrediente activo seleccionado del grupo de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), el óxido N de roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast y su óxido N, es esencialmente dispersada o disuelta en una matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso y en donde la preparación está en la forma de micro esferas. Por lo tanto, la referencia D2 tampoco resulta relevante para afectar la novedad de la presente invención a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio.

Finalmente, es deseo del solicitante manifestar a ese Despacho que los documentos D1 y D2 no pueden ser ya considerados como relevantes para desvirtuar la novedad ni tampoco la altura inventiva de la solicitud en estudio.

En este orden de ideas, es importante señalar que como se menciona en la descripción de la presente solicitud, las preparaciones de la invención son *inter alia* distinguidas por un suministro uniforme del ingrediente activo. Las micro-esferas compuestas de Roflumilast y monoestearato de glicerilo (proporción: 1/99 en peso) fueron ensayadas en cuanto a la liberación del ingrediente activo en un ensayo de disolución en amortiguador USP, pH 6,8 + SDS al 1% y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo: 15 min	Velocidad de liberación: 12,25%
Tiempo: 30 min	Velocidad de liberación: 33,82%
Tiempo: 45 min	Velocidad de liberación: 53,6%
Tiempo: 60 min	Velocidad de liberación: 61,74%

Como puede verse, se logra obtener en el tiempo una disolución constante y lineal. Las reivindicaciones presentes poseen por lo tanto novedad y altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En conclusión, me permito decir que a la luz de las modificaciones realizadas en las reivindicaciones donde se especificó el ingrediente activo y los excipientes de la composición, se superan las objeciones de novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico No. 2253. Así las cosas, solicito se continúe con el trámite y se otorgue el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,826
FECHA : ABRIL 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048024-00010-0000

Fecha: 2008-04-15 15:30:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686700	03/04/2008	35,124,000.00

***** CONCEPTO *****

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

CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación en la cual un ingrediente activo seleccionado del grupo de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), el óxido N de roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de roflumilast y de su óxido N, es esencialmente y uniformemente dispersada o disuelta en una matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso y en donde la preparación está en la forma de micro esferas.

2. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno o más de otros excipientes farmacéuticamente adecuados están presentes en la matriz de excipientes.

3. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde uno o más de los otros excipientes seleccionados del grupo de polímeros y esteroides están presentes en la preparación.

4. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz de excipientes está compuesta de uno ó más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido y glicérido parcial.

5. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast).

6. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz de excipientes está compuesta de por lo menos

una parafina sólida junto con uno ó más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

7. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual el ingrediente activo esté i) presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un alcohol graso y por lo menos una parafina sólida, ii) presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un triglicérido y por lo menos una parafina sólida, iii) presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un glicérido parcial y por lo menos una parafina sólida ó iv) presente en una matriz compuesta de una mezcla que comprende por lo menos un éster de ácido graso y por lo menos una parafina sólida.

8. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un tamaño de partícula en el rango de 50-500 μm .

9. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un tamaño de partícula en el rango de 50-400 μm .

10. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el glicérido parcial es seleccionado del grupo de monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, dipalmitato de glicerol y mezclas de estos.

11. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el glicérido parcial es monoestearato de glicerol.

12. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcohol graso es seleccionado del grupo de alcohol de cetilo, alcohol de miristilo, alcohol de laurilo, alcohol de estearilo y mezclas de estos.

13. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el alcohol graso es alcohol de cetilo.

14. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, obtenible mediante granular una solución o dispersión del ingrediente activo en la mezcla de los excipientes usando una boquilla vibratoria.

15. Un método para fabricar una preparación de la reivindicación 1 que comprende la etapa de granular una solución o dispersión del ingrediente activo en la mezcla de los excipientes usando una boquilla vibratoria.

16. Una forma de dosis farmacéutica que comprende una preparación de la reivindicación 1 junto con uno ó más excipientes.

17. Una forma de dosis farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, seleccionada del grupo de suspensiones, geles, tabletas, tabletas recubiertas, tabletas multicomponentes, tabletas efervescentes, tabletas de rápida desintegración, polvos en bolsas, tabletas recubiertas, cápsulas, soluciones y supositorios.

18. Una forma de dosis farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 en la forma de una tableta de rápida desintegración, donde los excipientes son excipientes que causan la desintegración rápida de dicha tableta.

19. Una tableta según la reivindicación 18, en donde adicionalmente están presentes uno ó más excipientes del grupo de lubricantes, sabores, sustancias saborizantes y sustancias tensioactivas.

20. Una forma de dosis farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 la cual es una suspensión o solución.

21. Una suspensión o solución de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende un espesante o una mezcla de dos ó más espesantes.

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC
Journals Books

Search PubMed for Go Clear

Advanced Search (beta)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 0

1: J Pharmacol Exp Ther. 2001 Apr;297(1):280-90.

Final Version FREE Links
J Pharma Exp Ther

In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor.

Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R.

Department of Pharmacology, Byk Gulden, P.O. Box 10 03 10, 78403 Konstanz, Germany. daniela.bundschuh@byk.de

We have investigated the bronchodilator and anti-inflammatory properties of roflumilast (3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-N-[3,5-dichloropyrid-4-yl]-benzamide), a novel, highly potent, and selective phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor. Additionally, we compared the effects of roflumilast and its N-oxide, the primary metabolite in vivo, with those of the PDE4 inhibitors piclamilast, rolipram, and cilomilast. Roflumilast inhibited the ovalbumin-evoked contractions of tracheal chains prepared from sensitized guinea pigs (EC(50) = 2 x 10⁻⁷ M) but showed no relaxant effect on tissues contracted spontaneously. In spasmogen-challenged rats and guinea pigs, intravenously administered roflumilast displayed bronchodilatory activity (ED(50) = 4.4 and 7.1 micromol/kg, respectively). Furthermore, roflumilast dose dependently attenuated allergen-induced bronchoconstriction in guinea pigs (ED(50) = 0.1 micromol/kg i.v.). Roflumilast given orally (ED(50) = 1.5 micromol/kg) showed equal potency to its N-oxide (ED(50) = 1.0 micromol/kg) but was superior to piclamilast (ED(50) = 8.3 micromol/kg), rolipram (ED(50) = 32.5 micromol/kg), and cilomilast (ED(50) = 52.2 micromol/kg) in suppressing allergen-induced early airway reactions. To assess the anti-inflammatory potential of orally administered roflumilast, antigen-induced cell infiltration, total protein, and TNFalpha concentration in bronchoalveolar lavage fluid of Brown Norway rats were determined. Roflumilast and its N-oxide equally inhibited eosinophilia (ED(50) = 2.7 and 2.5 micromol/kg, respectively), whereas the reference inhibitors displayed lower potency (ED(50) = 17-106 micromol/kg). Besides, orally administered roflumilast abrogated LPS-induced circulating TNFalpha in the rat (ED

Related Articles

Inhibition of airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation by roflumilast and the PDE4 inhibitor piclamilast. [J Pharmacol Exp Ther. 2006]

Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in the rat. [J Pharmacol Exp Ther. 2001]

Effect of inhaled roflumilast on the prevention and resolution of allergen-induced late phase airflow obstruction in Brown Norway rats. [Eur J Pharmacol. 2007]

In vivo efficacy in airway disease models of N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-(1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indole-3-yl)-glyoxylic acid amide (AWD 12-281), a selective phosphodiesterase 4 inhibitor for inhaled administration. [J Pharmacol Exp Ther. 2003]

L-454,560, a potent and selective PDE4 inhibitor with in vivo efficacy in animal models of asthma. [J Pharmacol Exp Ther. 2007]

» See all Related Articles...

(50) = 0.3 micromol/kg), an effect shared by its N-oxide, with both molecules exhibiting 8-, 25-, and 310-fold superiority to piclamilast, rolipram, and cilomilast, respectively. These results, coupled with the in vitro effects of roflumilast on inflammatory cells, suggest that roflumilast represents a potential new drug for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

PMID: 11259555 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display ☐ Show ☐ Sort By ☐ Send to ☐

[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)