

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

176
176
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
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-077336-00008-0000

Fecha: 2008-05-15 17:00:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03077336
Asunto : REGISTRO - PATENTE PCT NUEVAS
COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS SOBRE LA
BASE DE AGENTES ANTICOLINÉRGICOS E
INHIBIDORES DE PDE-IV
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/000, A61K 031/046, A61K 031/4439, A61K
031/522

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 337 notificado por fijación en lista del 11 de Enero de 2008. Mediante memorial radicado el 4 de Abril de 2008 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 337 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:

Con el fin de atender las anteriores observaciones 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 se limitó la reivindicación 1 con roflumilast como el único inhibidor PDEIV y las antiguas reivindicaciones 4 y 5 fueron eliminadas. De tal manera que el nuevo capítulo reivindicatorio esta constituido por veintiocho (28) reivindicaciones.

De esta manera las siguientes objeciones quedan superadas:

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D.486)

Su Despacho enuncia lo siguiente:

" Como ya se señaló el sinergismo debido el comportamiento farmacológico farmacodinámico de un compuesto depende única y exclusivamente del compuesto que produce la acción, de su mecanismo y obviamente de sus propiedades químicas y físicas, de esta forma una interpretación inequívoca del alcance de las combinaciones solo puede producirse si se conoce con exactitud los compuestos que fueron objeto de comprobación e investigación científica, hecho que no ocurrió como ya se había mencionado en el requerimiento técnico anterior".

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

178
178

El alcance de las composiciones reivindicadas se limita restringiendo el inhibidor PDE-IV únicamente a roflumilast. Por tanto el nuevo capítulo reivindicatorio hace alusión a los sinergismos derivados de las combinaciones entre el roflumilast y sales de tiotropio, para los cuales el efecto sinérgico se encuentra plenamente demostrado en el capítulo descriptivo de la solicitud de patente. De esta manera, la materia reivindicada define los compuestos químicos que al ser combinados generan un efecto terapéutico sinérgico y por tanto esta objeción se debe tener por superada.

3.2 Descripción.

Su Despacho enuncia lo siguiente:

"Este hecho debía encontrarse suficientemente divulgado en el aparte descriptivo de la solicitud desde el momento en que se presentó a trámite ante la oficina competente, de tal suerte que fuese posible comprobar estadísticamente la ventaja comparativa frente a la administración individual de los activos y mediante la medición de parámetros farmacodinámicos se evidenciara el efecto inesperado en curva-dosis respuesta de la potencia relativa de los activos combinados".

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

En el aparte descriptivo de la presente solicitud se divulga claramente que las combinaciones reivindicadas de la presente invención muestran un efecto inesperado sinérgico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las

179
179
vías respiratorias cuando uno o varios agentes anticolinérgicos (sales de tiotropio) pasan a utilizarse en común con uno o varios inhibidores PDEIV (roflumilast).

Por lo tanto, al haberse mencionado y demostrado este hecho en el capítulo descriptivo para la composición ahora reivindicada, es claro que esta objeción se debe tener por superada.

4. Nivel inventivo.

Su Despacho enuncia lo siguiente:

"De esta manera, dadas las anticipaciones que el estado del arte hacía sobre el objeto de la invención es posible que al combinar las enseñanzas del documento D1 con cualquiera de los documentos D2 o D3 se proponga una solución como la reivindicada por el señor solicitante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias (denominadas: asma y EPOC) al combinar uno o varios agentes anticolinérgicos (como bromuro de ipatropio o tiotropio) con uno o varios inhibidores PDEIV (como teofilina, enprofilina, roflumilast, ariflo, irimilast, tofimilast, pumafentrina, entre otros)"

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

Inicialmente se debe tener en cuenta que la materia reivindicada se restringió a aquellas composiciones que presentan un efecto sinérgico que era desconocido y además inesperado de acuerdo con las enseñanzas del estado del arte.

CAVELIER

ABOGADOS

En efecto, se debe tener en cuenta que los documentos citados como anterioridad enseñan lo siguiente:

En D1 no se enseñan las combinaciones de sales de tiotropio con inhibidores PDEIV (solo menciona que estos compuestos existen) y solo se divulga información general del tiotropio e inhibidores PDEIV en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Con respecto a D2 y D3, en estos documentos no se enseña ni se sugiere que la combinación entre roflumilast y las sales de triotropio podría generar un efecto mejorado.

Por tanto, es difícil imaginar obtener las composiciones reivindicadas en la presente solicitud a partir de los documentos referenciados donde no se menciona la combinación de tiotropio con inhibidores PDEIV y no se recomendaba ni se sugería emplear particularmente roflumilast, el cual es el inhibidor PDEIV reivindicado en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Así entonces, es claro que el nivel inventivo de la presente invención esta determinado por el efecto sinérgico inesperado derivado de la combinación de tiotropio y roflumilast.

A este respecto, se debe tener en cuenta que la sinergia es una señal clara del nivel inventivo de una combinación novedosa de compuestos activos. Este efecto se demuestra con los datos presentados como anexo al memorial radicado en su Despacho el 24 de Agosto de 2007.

Específicamente en las figuras 3 y 4 de dicho documento se observa que el efecto obtenido tras el uso de la combinación de roflumilast y el tiotropio es mayor que el resultado de la suma

CAVELIER

ABOGADOS

187
~~184~~

aritmética del efecto individual producido por los compuestos. De esta manera queda demostrado el efecto sinérgico de las composiciones de roflumilast y tiotropio.

Con respecto a la decisión de su Despacho de no aceptar los estudios presentados en respuesta a la anterior acción oficial, respetuosamente nos permitimos disentir de la misma por cuanto los mismos simplemente se limitan a apoyar información que ya había sido divulgada en la descripción y que de ninguna manera se pretende que estos sean introducidos en la misma.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta lo manifestado a este respecto por el MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION (Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI), en particular a lo referente a la información complementaria y ejemplos comparativos, donde lo siguiente es planteado:

"Ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, para demostrar que había un prejuicio técnico que llevaba a la persona versada en la materia en sentido contrario a la invención, o bien, mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano" (inciso 10.7, Página 82).

Dado lo anterior, mi representada respetuosamente solicita a su Despacho tener en cuenta el estudio realizado por el laboratorio ALTANA PHARMA AG en el cual el efecto sinérgico entre el roflumilast y el bromuro de tiotropio es demostrado. Una copia de dicho estudio se anexa nuevamente al presente memorial.

Por las razones anteriores, es claro que para una persona versada en la materia correspondiente, esta invención no podía resultar obvia o derivarse de manera evidente de la combinación de los documentos referenciados en el estado de la técnica debido a que no existe enseñanza o sugerencia en el estado del arte con respecto al efecto sinérgico inesperado en las composiciones reivindicadas.

Finalmente, dado que una composición química tiene nivel inventivo cuando se presenta un efecto inesperado, el cual en este caso se presenta como una mejora en los resultados, y en la ausencia de cualquier enseñanza dirigida a la combinación de roflumilast con sales de tiotropio, no podía ser obvio para una persona obtener una composición para el tratamiento de EPOC y asma con los efectos obtenidos.

Con las anteriores modificaciones se debe tener por superada la objeción formulada por nivel inventivo a la materia reivindicada.

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 28 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

184
184

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: 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 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>03.077.336</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 28 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>08-35.692</u> Fecha: <u>6 de mayo 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.

5 (1) Composición farmacéutica caracterizada por que contiene una o más sales de tiotropio (1) combinada con el inhibidor PDE-IV roflumilast (2), opcionalmente en la forma de enantiómeros, mezclas de enantiómeros o en la forma de racematos de estos, opcionalmente en la forma de solvatos o
10 hidratos y opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(2) Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que las sustancias activas 1 y 2 están
15 presentes juntas en una única formulación o en dos ?
formulaciones separadas.

(3) Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que 1 está presente
20 en la forma de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-tolueno sulfonato o metil sulfato, preferiblemente en la forma de bromuro.

(4) Composición farmacéuticas de acuerdo con una de las
25 reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que las proporciones en peso de 1 y 2 están en el rango de 1:300 a 50:1, preferiblemente de 1:250 a 40:1.

(5) Composición farmacéutica de acuerdo con una de las
30 reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que una administración única corresponde a una dosis de la combinación de sustancia activa 1 y 2 de 0.01 a 10000µg, preferiblemente de 0.1 a 2000p µg.

35 (6) Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que está en la forma de una formulación adecuada para inhalación.

- 5 ⑦ Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado en que es una formulación seleccionada entre polvos inhalables, aerosoles medidos que contienen propulsor y soluciones inhalables libres de propulsor o suspensiones.
- 10 ⑧ Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado en que es un polvo inhalable que contiene 1 y 2 en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables adecuados seleccionados entre monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes con otro.
- 15 ⑨ Polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado en que el excipiente tiene un tamaño de partícula promedio máximo de hasta 250µg, preferiblemente entre 10 Y 150µg.
- 20 10. Cápsulas, caracterizadas en que ellas contienen un polvo inhalable de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9.
- 25 11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado en que esta es un polvo inhalable que solo contiene la sustancia activa 1 y 2 como sus ingredientes.
- 30 12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado en que esta es un aerosol inhalable que contiene propulsor que contiene 1 y 2 en forma disuelta o dispersa.
- 35 13. Aerosol inhalable que contiene propulsor de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada por que contiene, como gas propulsor, hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano o halohidrocarburos tal como derivados fluorinados y/o clorinados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.

~~187~~
187

14. Aerosol inhalable que contiene propulsor de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado en que el gas propulsor es TG134a, TG227 o una mezcla de estos.

5

15. Aerosol inhalable que contiene propulsor de acuerdo con la reivindicación 12, 13 o 14, caracterizado en que contiene opcionalmente uno o más de otros ingredientes seleccionados entre cosolventes, estabilizadores, tensoactivos, antioxidantes, lubricantes y medios para ajustar el pH.

10

16. Aerosol inhalable que contiene propulsor de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado en que puede contener hasta 5 por ciento en peso de la sustancia activa 1 y/o 2.

15

17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por que es una suspensión o solución inhalable libre de propulsor que contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol como solvente.

20

18. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada por que el pH es 2 - 7, preferiblemente 2 - 5.

25

19. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada por que el pH se ajusta por medio de un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico o mezclas de estos.

30

20. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con una de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizada por que contiene opcionalmente otros cosolventes y/o excipientes.

35

188
188

21. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada por que contiene como ingredientes cosolventes que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes ; particularmente alcohol isopropílico, glicoles particularmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.
22. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 o 21, caracterizada por que contiene como tensoactivos excipientes, estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o preservativos, saborizantes, sales farmacológicamente aceptables y/o vitaminas.
23. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada por que contiene como agente complejante ácido acético a una sal de ácido edítico, preferiblemente edetato de sodio.
24. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, caracterizada por que contiene, como antioxidantes, compuestos seleccionados entre ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles.
25. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con la reivindicación 22, 23 o 24, caracterizada por que contiene como compuestos preservativos seleccionados de cloruro de piridinio cetilo, cloruro de benzalconio, ácido benzoico y benzoatos.
26. Suspensión o solución inhalable de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 a 25, caracterizada por que contiene, en adición a las sustancias activas 1 y 2 y el solvente, solo cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/084896 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/46,
A61P 11/00, A61K 31/44

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/050376

(22) International Filing Date: 26 March 2004 (26.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03007104.7 28 March 2003 (28.03.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUNDSCHUH,
Daniela [DE/DE]; Rheingutstrasse 17, 78462 Konstanz
(DE). WOLLIN, Stefan-Lutz [DE/DE]; Lehrenweg 15/4,
88709 Meersburg (DE). WEIMAR, Christian [DE/DE];
Helene und Maria Schiess-Str. 29, 78467 Konstanz (DE).

(74) Agent: RUPP, Herbert; Altana Pharma AG, Byk-Gulden-
Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, 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, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATION COMPRISING ROFLUMILAST AND AN ANTICHOLINERGIC AGENT
SELECTED FROM IPRATROPIUM, OXITROPIUM AND TIOTROPIUM SALTS FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY
DISEASES

(57) Abstract: The invention relates to the administration of roflumilast and an anticholinergic agent selected from the group of an
ipratropium, oxitropium or tiotropium salt for the treatment of respiratory diseases.

WO 2004/084896 A1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-077336-00008-0000

Fecha: 2008-05-15 17:00:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 35,692
FECHA : MAYO 6 DE 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
ENVELTER MARIANO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754007	773105	06/05/2008	95,394,500.00

CONCEPTO

CART. IDENTIFICACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
----------------------	----------	----------------

12- MARCA DE COMERCIO Y MODIFICA

12- MARCA Y LEYEN COMERCIALES

103,000.00

TOTAL :

9

103,000.00

SON: CIENTO DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 13736-841-017-1

198 198
D1

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



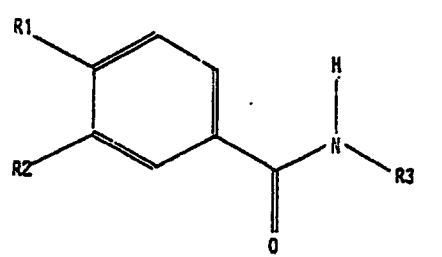
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/12, 31/58, 31/46	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/01329 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Januar 1997 (16.01.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02700 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. Juni 1996 (21.06.96) (30) Prioritätsdaten: 195 23 207.0 27. Juni 1995 (27.06.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Bernhard [DE/DE]; Karl-Domdey-Strasse 28, D-55435 Gau-Algesheim (DE). KRÜGER, Michael [DE/DE]; Autunstrasse 3, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: NEW, STABLE MEDICINAL COMPOSITIONS FOR GENERATING PROPELLANT-FREE AEROSOLS		
(54) Bezeichnung: NEUE STABILE ARZNEIMITTELZUBEREITUNG ZUR ERZEUGUNG TREIBGASFREIER AEROSOLE		
(57) Abstract Ethanol-containing medicinal compositions are disclosed for generating propellant-free aerosols.		
(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ethanolhaltige Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von treibgasfreien Aerosolen.		

Patentansprüche

- 1) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff sowie gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Geschmacksstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung als Lösungsmittel mindestens 70%iges (v/v) Ethanol enthält.
- 2) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lösungsmittel 96%iges (v/v) Ethanol enthält.
- 3) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist und aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika und/oder PAF-Antagonisten.
- 4) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des gelösten Arzneimittels an der Arzneimittelzubereitung zwischen 0.001 und 5.0 Gew. % beträgt.
- 5) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Aerosolen enthaltend ein Steroid sowie gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Geschmacksstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung als Lösungsmittel mindestens 85%iges (v/v) Ethanol und gegebenenfalls einen Komplexbildner enthält.
- 6) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel 96 % (v/v) Ethanol ist.
- 7) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder ein Salz davon ist.
- 8) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Komplexbildner zwischen 0,1 und 5 mg/100 ml Lösung beträgt.

- 9) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Zubereitung auf einen Wert zwischen 3,2 und 4,5 eingestellt ist.
- 10) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Flunisolid oder Budesonid ist.
- 11) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tiotropium oder sein Säureadditionssalz ist.
- 12) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en oder sein Säureadditionssalz ist.
- 13) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 96%igem (v/v) Ethanol 1,667 g Flunisolid-hemihydrat und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 14) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 90%igem (v/v) Ethanol 1,667 g Flunisolid-hemihydrat und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 15) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 96%igem (v/v) Ethanol 1,333 g Budesonid und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 16) Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 90%igem (v/v) Ethanol 1,333 g Budesonid und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4.0 eingestellt ist.
- 17) Verwendung einer Arzneimittelzubereitung enthaltend eine pharmakologisch wirksame Substanz gelöst in mindestens 79 %igem (v/v) Ethanol als treibgasfreie Zubereitung für die inhalative Anwendung.

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 213/75, A61K 31/44, C07C 235/56, A61K 31/165		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/01338
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	12. Januar 1995 (12.01.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02169		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 1994 (02.07.94)			
(30) Prioritätsdaten: 1996/93-9 2. Juli 1993 (02.07.93) CH		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): FLOCK- ERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Al- lensbach (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Hoheneg- gstrasse 102, D-78464 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). KILIAN, Ulrich; Am Dachsberg 18, D-78479 Reichenau (DE). WOLF, Horst, P., O.; Im Tal 17, D-78476 Allensbach (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMSCHLER, Hermann [DE/DE]; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE).			
(54) Title: FLUOROALKOXY-SUBSTITUTED BENZAMIDES AND THEIR USE AS CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODI- ESTERASE INHIBITORS			
(54) Bezeichnung: FLUORALKOXY SUBSTITUIERTE BENZAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS ZYKLISCH-NUKLEOTID PHOSPHODIESTERASE-INHIBITOREN			
 (I)			
(57) Abstract			
Compounds of formula (I), in which one of the substituents R1 or R2 stands for hydrogen, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkylmethoxy, benzyloxy or totally or partially fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, and the other stands for totally or partially fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, and R3 stands for phenyl, pyridyl, R31, R32 and R33- substituted phenyl or R34, R35, R36 and R37- substituted pyridyl, in which R31 stands for hydroxy, halogen, cyano, carboxyl, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyloxy, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino or 1-4C-alkylcarbonylamino; R32 stands for hydrogen, hydroxy, halogen, amino, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy; R33 stands for hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy; R34 stands for hydroxy, halogen, cyano, carboxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl or amino; R35 stands for hydrogen, halogen, amino or 1-4C-alkyl; R36 stands for hydrogen or halogen; and R37 stands for hydrogen or halogen. These compounds constitute new effective bronchotherapeutic drugs.			

~~202~~
202

5. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenz-
amid (Fp.: 158°C)
6. N-(3,5-Dichlor-2,6-difluorpyrid-4-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenz-
amid (Fp.: 218°C)
7. N-(2,6-Dichlorphenyl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 164°C)
8. N-(2,6-Dimethylphenyl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 164°C)
9. N-(2-Chlorpyrid-3-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.: 165°C)
10. N-(3,5-Dibrompyrid-2-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.:
143°C)
11. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-difluormethoxy-4-methoxybenzamid (Fp.:
178°C)
12. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-difluormethoxy-4-propoxybenzamid (Fp.:
159°C)
13. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-ethoxy-4-difluormethoxybenzamid (Fp.:
134°C)
14. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-benzyloxy-3-difluormethoxybenzamid (Fp.:
152°C)
15. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-butoxy-3-difluormethoxybenzamid (Fp.:
146°C)
16. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-cyclopropylmethoxy-3-difluormethoxybenz-
amid (Fp.: 159°C)
17. N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-4-difluormethoxy-3-(1-methylethoxy)benzamid
(Fp.: 99,5°C)

systems (AIDS), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in

204
209

Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

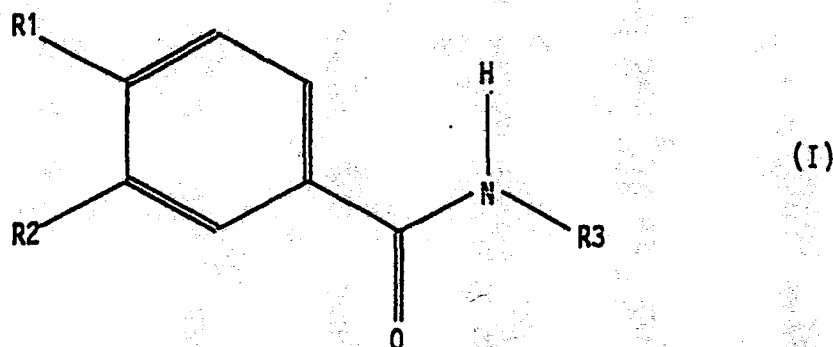
Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 0,5 mg/kg. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie liegt zwischen 0,05 und 2 mg pro Tag.

205
205Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, und der andere ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet, und

R3 Phenyl, Pyridyl, durch R31, R32 und R33 substituiertes Phenyl oder durch R34, R35, R36 und R37 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R31 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,

R32 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R33 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R34 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder Amino,

R35 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,

R36 Wasserstoff oder Halogen und

R37 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

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

2020
Bogotá, D.C., 17/04/2009

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	03 77336
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 4 6 4 4
	Folios	005

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------|----------------|-------------|--|---------------------------|------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|------------|-----------------------------|------------|---------------------|-------------|----------------------|------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 55 a 79 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 80 a 83
Folios: 143 a 148 Memorial de 24/08/2007
Folios: 185 a 189 Memorial de 04/04/2008 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.3. | <u>Dibujos:</u> | Folios: 84 a 86 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.4. | <u>Datos PCT:</u> | <table border="0"> <tr> <td>Solicitud Internacional:</td> <td>PCT/EP02/01988</td> </tr> <tr> <td>Capítulo II</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fecha Sol. Internacional:</td> <td>26/02/2002</td> </tr> <tr> <td>Publicación. Internacional:</td> <td>WO02/069945</td> </tr> <tr> <td>Fecha Pub. Internacional:</td> <td>12/09/2002</td> </tr> <tr> <td>Fecha Inicio Fase Nacional:</td> <td>07/10/2003</td> </tr> <tr> <td>Solicitud Nacional:</td> <td>CO 03 77336</td> </tr> <tr> <td>Fecha Sol. Nacional:</td> <td>04/09/2003</td> </tr> </table> | Solicitud Internacional: | PCT/EP02/01988 | Capítulo II | | Fecha Sol. Internacional: | 26/02/2002 | Publicación. Internacional: | WO02/069945 | Fecha Pub. Internacional: | 12/09/2002 | Fecha Inicio Fase Nacional: | 07/10/2003 | Solicitud Nacional: | CO 03 77336 | Fecha Sol. Nacional: | 04/09/2003 |
| Solicitud Internacional: | PCT/EP02/01988 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Capítulo II | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha Sol. Internacional: | 26/02/2002 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Publicación. Internacional: | WO02/069945 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha Pub. Internacional: | 12/09/2002 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 07/10/2003 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Solicitud Nacional: | CO 03 77336 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha Sol. Nacional: | 04/09/2003 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5. | <u>Prioridad:</u> | DE10110772.2 de 07/03/2001 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.6. | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios: 136 a 173 Memorial de 24/08/2007
Folios: 174 a 197 Memorial de 04/04/2008 | | | | | | | | | | | | | | | | |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

"Nuevas composiciones de medicamentos sobre la base de agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE-IV"

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 8, 11, 12 y 17 : Se reivindica una composición caracterizada porque contiene una o más sales de tiotropio (1) combinada con el inhibidor de PDE-IV roflumilast (2)

Según la cláusula 2 la composición se caracteriza porque las sustancias activas 1 y 2 están presentes juntas en una única formulación o en dos formulaciones separadas,

Reivindicación 9 y 10: Se reivindica un polvo inhalable y las cápsulas caracterizadas porque el polvo inhalable tiene un tamaño de partícula de 250µm

Reivindicaciones 13 a 16: Se reivindica un aerosol inhalable que contiene propulsor

Reivindicaciones 18 a 28: Se reivindica una suspensión para inhalación caracterizada porque el valor de pH es de 2 a 7 y preferiblemente 2 a 5.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a composiciones medicamentosas sobre la base de agentes anticolinérgicos e inhibidores PDEIV, procedimientos para su preparación y su utilización en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

Se ha encontrado que se puede observar un efecto inesperado de orden sinérgico al realizar el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias cuando uno o varios agentes anticolinérgicos pasan a utilizarse en común con uno o varios inhibidores PDE IV. Por causa del efecto sinérgico las combinaciones de medicamentos conformes al invento se pueden emplear con una dosificación menor que la que se presenta en el caso de una monoterapia.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/4439** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

- El solicitante reclama protección para una combinación farmacológica que comprende los principios activos: Una sal de tiotropio + Roflumilast, no obstante, en la cláusula 2 del pliego reclamado se incorpora una forma de presentación comercial que comprende dos composiciones separadas, tal y como se ilustra a continuación:

"Cláusula 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque las sustancias activas 1 y 2 están presentes juntas en una única formulación o en dos formulaciones separadas".

Al respecto esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

Dado que el sinergismo de potenciación de dos sustancias activas se predica de la administración asociada de los principios activos, de acuerdo con la dosis subterapéutica alcanzada, no es claro por qué el solicitante pretende protección para composiciones separadas cuando de las composiciones independientes de cada una de las dos sustancias se tiene noticia desde mucho antes de la presentación de la solicitud.

Al reivindicar de esa manera el producto se está haciendo alusión tanto al uso como al método de tratamiento terapéutico basado en la administración independiente de las sustancias y no como se ha planteado en el aparte reivindicatorio y descriptivo de la solicitud, en términos de una composición farmacéutica que comprende una mezcla de sustancias terapéuticamente activas, capaces de disminuir la incidencia de enfermedades respiratorias de índole inflamatorio como la EPOC.

Es decir que, en tratándose de un sinergismo de Potenciación en el que uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir, es capaz de producir el efecto terapéutico (para el presente caso el anticolinérgico tiotropio) y el otro fármaco es capaz de "ayudar" a que ese efecto se realice más fácilmente, sin que por su uso sea necesario aumentar la dosis administrada (caso de roflumilast), resulta incuestionable que la mezcla de sustancias debe presentarse en forma de UNA ÚNICA composición farmacológica que contenga los dos activos y no como erróneamente se define en la cláusula 2, en términos que evocan la aplicación de las sustancias como método de tratamiento, es decir, basado en la actividad independiente de cada una de las composiciones que se administran por separado. Si ese fuere el caso, se desvirtuaría la ventaja técnica atribuida a la administración de la mezcla de sustancias y se reduciría a materia conocida en el estado del arte.

Queda claro entonces que la mera especificación de funciones o medios técnicos, en este caso atribuidas a una forma de presentación comercial de dos composiciones, no implica automáticamente que el objeto de la solicitud de patente en la cláusula 2, siendo en este caso de producto, cumpla con el requisito básico de ser de carácter técnico, ya que como se ha venido señalando, al separar las composiciones se pierde la ventaja técnica atribuida a la asociación de las sustancias farmacológicamente activas.

De otra parte, existe falsa dependencia entre la reivindicación 1 y la reivindicación 2 ya que la modalidad que presenta las composiciones independientes contraria lo afirmado en la cláusula independiente (1) sobre la evidente combinación de los dos principios activos en un mismo sistema farmacéutico, razón por la cual se recomienda al solicitante eliminar tal condición de la cláusula en comento.

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: 07/03/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO1997001329	"New, stable medicinal compositions for generating propellant-free aerosols"	16/01/1997
D2	WO9501338	"Fluoroalkoxy-substituted benzamides and their use as cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors"	12/01/1995

Anterioridades D1 y D2 en los folios 198 a 205

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

La cláusula 2 del pliego reivindicatorio hace referencia a composiciones separadas de los compuestos Tiotropio y Roflumilast.

El estado del arte relacionado con la materia reivindicada presenta los siguientes documentos:

Antecedente D1:

El antecedente D1 señala la existencia de composiciones independientes de tiotropio en un sistema aerosol para la administración del agente activo.

Antecedente D2:

El antecedente D2 señala la existencia de composiciones independientes de roflumilast [3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida] en la forma de suspensiones, tabletas y cápsulas.

El estado del arte relacionado con la invención revela composiciones separadas e independientes tanto de tiotropio como de roflumilast, tal y como se evidencia en los folios 200 y 262 a 264 de los antecedentes D1, para el caso de tiotropio y D2, para el caso de roflumilast. En los folios señalados se precisa la existencia de composiciones heterodispersas tipo aerosol o suspensión en el caso de tiotropio o formulaciones sólidas en sistemas comprimidos tipo tableta o polvo en cápsula en el caso de roflumilast, razón por la cual, la materia reivindicada en la cláusula 2 carece del requisito de novedad.

En consecuencia, se recomienda al solicitante eliminar del alcance de su invención aquellas composiciones que se encuentran fuera de la esfera de las composiciones medicamentosas que contienen las combinaciones farmacológicas dentro de un mismo sistema farmacéutico, como quiera que se tienen noticia de los compuestos y su actividad farmacológica independiente desde la década de los 90's y más aún de las composiciones que presentan por separado tanto Roflumilast como tiotropio.

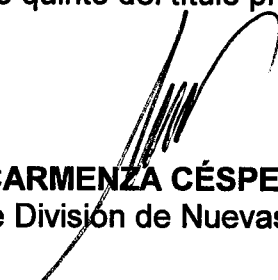
6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO97001329	2	Novedad
D2	WO9501338	2	Novedad

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 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 quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **24 ABR. 2009**

CONCEPTO TÉCNICO No. 1232	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
----------------------------------	--