

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1239

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACION
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-086713-00018-0000
Fecha: 2010-12-06 15:54:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Re: Expediente No. **04.086.713**
Solicitud de patente a nombre de **NYCOMED GMBH.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 8 de febrero de 2010, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A 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. **11673** notificado por fijación en lista el 10 de septiembre de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 02113, me 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 juego de reivindicaciones, que ahora consta de 4 reivindicaciones y se canceló la antigua cláusula 5.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se brindan como respuesta a las objeciones de claridad expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 02113.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

En relación con la objeción del señor examinador en cuanto a la supuesta carencia de sustento para las composiciones farmacéuticas de roflumilast y cetirizina, atentamente nos permitimos decir que sí existe amplio sustento en la reivindicación 41 de la solicitud PCT, así como también en la reivindicación 9 de la solicitud PCT en combinación con la reivindicación 11 como fueron originalmente presentadas.

P-1239

En este sentido, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador a las páginas 103 y 104 donde las cláusulas 9 y 11 muestran el sustento para las composiciones de la invención y las páginas 140 y 141 donde se ilustra la reivindicación original 41 que hace también referencia a la materia objeto actualmente reivindicada.

Es más, en la página 34 desde la línea 14 hasta la página 35, línea 7 del texto en español de la solicitud PCT se encuentra el sustento para dicha reivindicación 9. Adicionalmente, en la página 95 del texto en español que corresponde a la página 57, segundo párrafo de la publicación PCT, se indica que el Roflumilast es el inhibidor PDE4 particularmente preferido (como se establece en la página 20, segundo párrafo de la memoria descriptiva en español). Adicionalmente, en la página 26, líneas 22 a 25, se menciona la Cetirizina como uno de los siete antagonistas preferidos del receptor de histamina.

Así las cosas, respetuosamente nos permitimos decir que dentro de la solicitud originalmente presentada y en especial dentro de la memoria descriptiva, se encuentra el sustento suficiente para que una persona medianamente versada en la técnica pueda realizar las composiciones farmacéuticas comprendiendo Roflumilast y Cetirizina. Por lo tanto, solicitamos de manera atenta sean retiradas estas objeciones.

3. Nivel inventivo

En relación con este requisito de patentabilidad, nos permitimos decir que la cuestión es que si los efectos de Nimesulida en la anterioridad EP1005865 se encuentran basados en la capacidad inhibidora de PDE3/4 de Nimesulida o en algún otro de los varios efectos de Nimesulida.

Aún más, al revisar los datos expuestos en la anterioridad EP1005865, página 7, párrafo [0059], queda una duda bastante grande en cuanto a si ha sido efectivamente enseñado algún efecto sinérgico ahí:

¹¹ Nimesulide and Cetirizine when given together possess all the three properties as is evident from the following observations :

- 35 1. Cetirizine (1.16 mg/kg p.o) produces a decrease in % insufflation pressure by 42.86%, Nimesulide (23.32 mg/kg p.o) by 61.0% whereas Nimesulide + Cetirizine synergistically decrease the pressure by 80.21% in case of LTD4-induced bronchoconstriction in guinea pigs (Table. 3).
- 40 2. Cetirizine (1.16 mg/kg p.o) produces a decrease in % insufflation pressure by 70.52%, Nimesulide (11.66 mg/kg p.o) by 90.24% whereas Nimesulide + Cetirizine synergistically decrease the pressure by 96.57% in case of egg albumin induced bronchoconstriction in guinea pigs (Table. 2).
3. In case of histamine induced bronchoconstriction Cetirizine (1.16 mg/kg p.o) decreases the % insufflation pressure by 62.71% whereas Nimesulide shows no antihistaminic effect. ¹¹

Bajo el numeral 1), el efecto de Cetrixina es de -42.86% y el efecto de Nimesulida es de -61%. Por lo tanto, para demostrar un sinergismo (real), la persona medianamente versada en la materia tendría que mostrar un efecto de la combinación que fuera más allá del 100%, pero el efecto reportado de la combinación está limitado a -80.21%.

Ahora bien, revisando el numeral 2), el efecto de la Cetirizina es -70.52% y el de Nimesulida es -90.24%. Estas cifras reflejan el mismo escenario anterior. En efecto, el tamaño del efecto de los compuestos solos es, simplemente, imposible que muestre un efecto sinérgico, esto también es probado por la indicación que la combinación mostró un efecto de -96.57%.

Por lo tanto, nos permitimos decir que el documento EP1005865 (D1) no enseña ni sugiere la existencia de un efecto sinérgico, como el efecto sinérgico que se demostró con nuestra memorial del 29 de mayo de 2008, en donde se puso de manifiesto que la combinación de Roflumilast y Cetirizina conduce a un efecto sinérgico de inhibición de la disminución de la conductancia respiratoria inducida por OVA. (véase página 2 del documento titulado "*Inhibition of Ovalbumin-induced Bronchoconstriction in Guinea Pigs by Roflumilast in Combination with Cetirizine*" adjuntado al memorial del 29 de mayo de 2008.

Sobre este particular, nos permitimos decir que el efecto sinérgico es siempre una característica de una combinación específica y que hace que dicha combinación sea inventiva de por sí. Aún más, el hecho de que en los ensayos adjuntos a nuestra anterior respuesta muestren que la administración haya sido secuencial, no quiere decir que el efecto sinérgico no se alcance con la composición que contiene los dos agentes activos.

En relación con lo mostrado en D1, el hecho de que una combinación específica de un inhibidor de PDE4 con un antagonista específico de histamina H1 muestre un efecto sinérgico no conduciría a ninguna expectativa de que se pudiera alcanzar un éxito para cualquier otra combinación de un inhibidor de PDE4 con un antagonista del receptor de histamina H1.

Entonces, una persona medianamente versada en la materia técnica no habría encontrado ninguna sugerencia en D1 para realizar una combinación específica como la reclamada en la presente invención. Adicionalmente, dicha persona tampoco habría encontrado motivación alguna a partir de lo sugerido en D2, toda vez que, dicha anterioridad sugiere de manera general y especulativa composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) (inhibidores de PDE4) con antagonistas del receptor antihistamínico H1 como loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, clorfeniramina incluyendo cetirizina, sin ni siquiera mencionar o sugerir que pudiera existir un efecto sinérgico en combinaciones específicas de dos de estos ingredientes activos.

En consecuencia, la reivindicación 1 y sus dependientes no podrían haber sido evidentes para una persona medianamente versada en la materia técnica ya que D2 no sugiere ninguna clase de efecto inesperado entre inhibidores de PDE4 con un antihistamínico, hecho que como ya se demostró anteriormente, tampoco es sugerido por el documento D1. Por lo tanto, la presente invención no es evidente a partir de la combinación de los documentos D1 y D2.

Así las cosas, es claro que la única manera de haber podido llegar a plantear la materia objeto de la presente solicitud a partir de lo mostrado en D1 y D2, es a

3

través de un análisis de tipo hindsight o retrospectivo, el cual es una evaluación subjetiva ya que no se está haciendo un esfuerzo intelectual por tratar de entender el problema solucionado por la invención en estudio, justo antes de saber dicha solución, sino que por el contrario, se está partiendo de lo conocido en la solicitud en estudio y desde ahí se busca anterioridades que, si bien muestran combinaciones de inhibidores de PDE4 y antagonistas del receptor antihistamínico H1, no sugieren para nada un efecto sinérgico para mezclas específicas de estos dos agentes.

En consecuencia, la presente solicitud de patente cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, especialmente con el requerimiento de altura inventiva, pues las composiciones farmacéuticas que contienen la mezcla específica de Roflumilast y Cetirizina cubiertas por el nuevo juego de reivindicaciones no habrían podido ser anticipados de manera evidente por las enseñanzas de las anterioridades citadas por el señor examinador.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
NPA

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona del grupo que consiste de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo, que se selecciona del grupo que consiste de (más/menos)-2-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]ácido acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer y /o el segundo ingrediente activo se encuentra en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o solvato de una sal o N-óxido.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida (INN: ROFLUMILAST), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal ó N-óxido del mismo.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida (INN: ROFLUMILAST), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o N-óxido del mismo, o solvato de una sal ó N-óxido del mismo y el segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbenzil)-1-piperazin-il]etoxi]ácido acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.