

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2742/P

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No. 04-121190-00007-0000

Fecha: 2007-12-10 16:04:22 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTENII Eje: 579 FASENACIONALII
Act: 44 RESPULSIAREGUL Folios: 10

Re: Expediente No. 04-121.190
Solicitud de patente a nombre de **ALTANA PHARMA AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, 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 **ALTANA PHARMA AG.** domiciliada en Konstanz, alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11381 notificado por fijación en lista el 14 de septiembre de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1511, me permito manifestar:

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 consta de 11 reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Las reivindicaciones se delimitaron para que se dirija estrictamente a una aplicación tópica. Es así que la nueva reivindicación 1, se redactó de tal manera que se entienda que la preparación farmacéutica es aplicable de manera tópica. Esto se realizó en el preámbulo de las reivindicaciones restantes.

1.2 Se canceló la antigua reivindicación 4 y las reivindicaciones que correspondían a usos y métodos.

1.3 De otra parte, se reemplaza el título “Preparación Farmacéutica que se puede aplicar por vía tópica” por el nuevo título: “Una preparación farmacéutica que comprende N-(3,5-di-cloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (roflumilast) o una sal del mismo”

En cuanto a las modificaciones anteriormente expuestas, me permito señalar que las mismas no amplían el alcance de la presente invención, por el contrario lo limitan y lo hacen claro.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-97,201 del 28 de noviembre de 2007, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial.

2. Claridad de la solicitud

En cuanto a estas objeciones me permito manifestar que el título modificado cumple con la característica de revelar el activo que contiene la preparación, con lo cual se supera esta objeción.

De otra parte, en cuanto a los resultados de las investigaciones farmacocinéticas de las preparaciones reveladas en la descripción, es importante señalar que los mismos corresponden a estudios comparativos de los parámetros farmacocinéticos de las preparaciones tópicas de la invención en relación con las formas orales existentes. Los datos demostraron que independientemente de la preparación tópica que se preparara (ejemplos 5, 7 u 8), se logró de manera sorprendente valores de C_{max} y AUCs equiparables y resultados en orina similares a los presentados por la administración oral.

Respecto a la reivindicación 2, me permito decir que la misma es totalmente clara, toda vez que se encuentra caracterizada por la sustancia que es el ingrediente activo y teniendo en cuenta que la misma depende de la reivindicación 1, los demás componentes también se encuentran definidos. Por tanto, no se considera necesario hacer una limitación de la parte caracterizante de la reivindicación 2.

3. Otras objeciones

En cuanto a las objeciones de patentabilidad, reivindicaciones de uso, me permito decir que han sido totalmente superadas ya que no hay ahora reivindicaciones de uso o de método.

4. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario *sensu*, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si

140
111

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 sus componentes.

Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, en su totalidad, 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 II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre lo divulgado en el capítulo reivindicatorio en discusión y la anterioridad citada.

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).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo 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.

-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 en particular, para desvirtuar la novedad de la presente invención sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede, teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta se diferencia aún más del documento del estado de la técnica citado por ese despacho.

En efecto, D1 el cual corresponde a la solicitud WO 95/001338 citada por el examinador, menciona de manera general que las composiciones (incluyendo roflumilast) pueden ser empleadas en el tratamiento de varias enfermedades y

también menciona de forma general las formas posibles de administración, sin revelar una forma como la que ahora se reivindica en la presente solicitud. Aún más, el documento D1 menciona que la administración dérmica del roflumilast puede ser empleada para tratamiento sistémico de trastornos crónicos o agudos de las vías respiratorias. De hecho, D1 enseña que con relación a estos trastornos respiratorios, la aplicación se lleva a cabo mediante la inhalación, lo cual difieren de lo que ahora se reivindica mediante el nuevo capítulo reivindicatorio.

En este sentido, es necesario dirigir la atención de ese despacho al *"Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina"*, documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI, en el año 2004, que respecto a la novedad bajo el punto 9.4.1 novedad respecto a expresiones generales y rangos, en la página 67 manifiesta que: *"Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión,..."*

Teniendo en cuenta lo anterior, el simple hecho que en D1 se hable que los compuestos que allí se revelan puedan ser aplicados como formulaciones de medicamentos tal como polvos para espolvorear, emulsiones, suspensiones, proyecciones, aceites, pomadas, pomadas grasas, cremas, pastas, geles o soluciones (véase folio 99 de su expediente), no puede desvirtuar la novedad de la solicitud en estudio, en especial ahora que se ha modificado el capítulo reivindicatorio a fin de que se proteja una preparación de tipo tópico del compuesto roflumilast con un excipiente que es el polietilenglicol.

Así las cosas, el documento D1 no resulta ser una anterioridad relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud, toda vez que enseña generalidades de cómo se podría en un momento realizar la aplicación de los compuestos allí descritos sin ahondar ni enseñar una composición como la divulgada en la solicitud en estudio. Por consiguiente, se solicita comedidamente retirar las objeciones de novedad con relación a este documento y aceptar este requisito para la presente invención.

5. Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala que: *"una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"* (El subrayado es mío).

En este sentido, me permito señalar que la presente invención contrario a lo manifestado por el opositor y por el examinador, es inventiva cuando es juzgada por una persona normalmente versada en esta materia técnica que no se encuentre sesgada en su conocimiento por la noción previa de la solicitud en estudio, es decir, sin que caiga en el error de analizar la solicitud partiendo de la misma como fue analizada por el examinador, ya que no habría sido evidente

proporcionar una preparación farmacéutica tópica como la revelada en esta solicitud con un compuesto que presentaba características escasas de solubilidad como lo es el roflumilast.

Ahora, me permito exponer porqué la presente invención no habría podido ser derivada de manera evidente por una persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de las dos anterioridades señaladas por ese despacho.

5.1 Nivel inventivo de la presente solicitud sobre lo revelado en D1 (ES2176252)

Como se mencionó en el numeral anterior, el documento D1 que corresponde a la solicitud WO 95/001338 citada por ese despacho, trata de manera general que las composiciones (incluyendo roflumilast) pueden ser empleadas en el tratamiento de varias enfermedades y también especifica en general formas posibles de administración, sin sugerir ni enseñar una forma como la que ahora se reivindica en la presente solicitud.

De hecho, D1 menciona que la administración dérmica del roflumilast puede ser empleada para tratamiento sistémico de trastornos crónicos o agudos de las vías respiratorias. Es así que D1 enseña que con relación a estos trastornos respiratorios, la aplicación se lleva a cabo mediante la inhalación, lo cual difieren de lo que ahora se reivindica mediante el nuevo juego de reivindicaciones.

En este sentido, resulta pertinente señalar que la persona normalmente versada en la técnica no encontraría motivación alguna a partir de las enseñanzas de esta referencia para realizar composiciones como las reveladas en la solicitud en estudio, principalmente para la aplicación de tipo tópico y que tuvieran como excipiente polietilen glicol. Por lo tanto, este documento no resulta relevante a la hora de juzgar en nivel inventivo de la solicitud en estudio.

5.2 Nivel inventivo de la presente solicitud sobre lo revelado en D2 (WO0132165)

D2 por su parte, únicamente describe en palabras muy generales que los inhibidores PDE 4 se pueden administrar en diferentes formas como así se puede constatar en la página 6, segundo párrafo de dicho documento, donde se sugiere que “la ruta de administración no es un factor crítico. Esta invención tiene aplicación sin tener en cuenta la ruta de administración. Tendrá la mayor aplicación para formulaciones administradas de manera oral, bucal, nasal, mediante inhalación, mediante supositorio, mediante inyección IV subcutáneamente o por inyección intramuscular. También puede ser aplicada para preparaciones tópicas tal como emplastos, pomada, y tecnologías de parches dérmicos también como inyecciones IP preparaciones de tipo ocular.” (La traducción es mía)

En este orden de ideas, la referencia D2, al igual que D1 menciona tangencialmente que las composiciones pueden ser empleadas en el tratamiento de varias enfermedades, sin sugerir ni enseñar una forma como ahora es reivindicada en la presente solicitud. En este sentido, la anterioridad D2 insinúa que la administración dérmica puede ser empleada para tratamiento sistémico de trastornos crónicos o agudos de las vías respiratorias. Por tal razón D2 tampoco se podría considerar como un documento del cual se pudiera derivar de manera evidente la invención en estudio.

En este sentido, la persona normalmente versada en la materia no encontraría motivación suficiente a partir de la combinación de estos dos documentos a fin de lograr las composiciones ahora reivindicadas en la invención en estudio, toda vez que ninguno de estos documentos señala o sugiere en primer lugar, que haya una necesidad de preparaciones farmacéuticas que contengan el ingrediente activo (roflumilast) en preparaciones de tipo tópico para pacientes que sufren de enfermedades como las mencionadas en la descripción y que presentan problemas con composiciones de tipo oral. En segundo término, que sugieran una solución al problema antes planteado de la forma original e inventiva como se hace en la presente invención, es decir, composiciones con roflumilast (ingrediente prácticamente insoluble) para administración de tópico con las ventajas mostradas en la descripción (véase página 16 en adelante de la memoria descriptiva de la solicitud).

Así las cosas, me permito decir que un estudio más cuidadoso y sin prejuicios o preconceptos formados por el conocimiento mismo de la invención en estudio, conllevan a la persona versada en la materia a reconocer que no era evidente las composiciones de la invención a partir de lo revelado en D1 y D2. Por ende, solicito a ese despacho se sirva reconocer la altura inventiva de la invención y conceder el privilegio de patente a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,

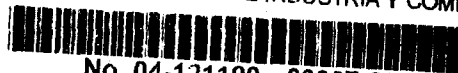

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 97,201
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-121190- -00007-0000

Fecha: 2007-12-10 16:04:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 1 PATENTE YII Eve 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA QUE Folios: 10

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72395998	28/11/2007	8,640,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

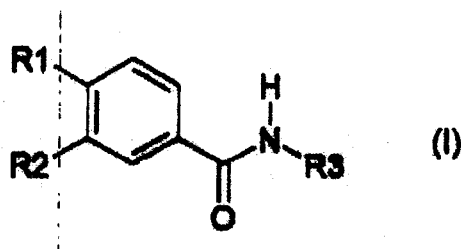
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

2742
7

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica para aplicación tópica la
5 cual comprende un ingrediente farmacéutico activo junto con
uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticos adecuados
para la administración tópica, caracterizada porque el
ingrediente farmacéutico es un compuesto seleccionado del
10 grupo que consiste de roflumilast, el N-óxido del residuo de
piridina de roflumilast o sales del mismo, cuya preparación
farmacéutica es una preparación semisólida siendo uno de los
excipientes polietilen glicol.

2. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de
15 acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el
roflumilast es un compuesto de la fórmula I



en donde

20 R1 es difluorometoxi
R2 es ciclopropilmetoxi, y
R3 es 3,5-dicloropirid-4-ilo.

3. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de
25 acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la
forma de dosificación semisólida se selecciona del grupo que
consiste de ungüentos (por ejemplo, ungüento de solución,
ungüento de suspensión), cremas, geles o pastas.

30 4. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de
acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el

polietilen glicol es polietilen glicol 400.

5. Una preparación farmacéutica para aplicación tópica la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo junto con
5 uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticos adecuados para la administración tópica, caracterizada porque el ingrediente farmacéutico es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de roflumilast, el N-óxido del residuo de piridina de roflumilast o sales del mismo, cuya preparación
10 farmacéutica es un ungüento y el cual contiene una parafina la cual es adecuada para aplicación tópica, y es líquida a temperatura corporal.

H6
7

6. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de
15 acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque la parafina es parafina de baja viscosidad.

7. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 con roflumilast, el N-
20 óxido del residuo de piridina de roflumilast o sales del mismo, como ingrediente activo, útil para el tratamiento sistémico de una enfermedad seleccionada de enfermedad aguda y crónica de las vías respiratorias (especialmente inflamatoria e inducida por alérgenos) de diferentes
25 etiologías (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, COPD) o enfermedades de tipo artrítico (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas).

30 8. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 caracterizada porque es útil para un sistema terapéutico transdérmico (TTS).

9. La preparación farmacéutica para aplicación tópica de
35 acuerdo con la reivindicación 8 caracterizada porque el

sistema terapéutico transdérmico es un sistema con liberación controlada de permeación de membrana, con liberación controlada de difusión de matriz y con liberación controlada de microdepósito.

5

10. La preparación farmacéutica para aplicación tópica la cual es una preparación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5.

- 10 11. Una preparación farmacéutica para aplicación tópica caracterizada porque en la misma, participa como ingrediente farmacéutico un compuesto seleccionado del grupo que consiste de roflumilast, el N-óxido del residuo de piridina de roflumilast o sales del mismo, para el tratamiento de
- 15 dermatosis seleccionada del grupo de psoriasis (vulgaris), eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, lichen simplex, quemaduras de sol, prurito en la región genitoanal, alopecia circunscrita, cicatrices hipertróficas, lupus eritomatoso discoide, piodermas
- 20 foliculares y extensivas, acné endógeno y exógeno, rosácea de acné u otras enfermedades de la piel proliferativas, inflamatorias y alérgicas; y la preparación farmacéutica tópica es una preparación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 5.

25



US005891904A

United States Patent [19]
Stief et al.

[11] **Patent Number:** **5,891,904**
 [45] **Date of Patent:** **Apr. 6, 1999**

[54] **USE OF INHIBITORS OF
 PHOSPHODIESTERASE IV**

[75] **Inventors:** Christian Stief, Hemmingen I; Torsten
 Strohmeyer, Berlin; Wolf-Georg
 Forssmann, Blucherstr. 5, D-30175
 Hannover; Markus Meyer, Hannover;
 Peter Schulz-Knappe, Hannover, all of
 Germany; Akmal Taher, Djakarta,
 Indonesia

[73] **Assignee:** Wolf-Georg Forssmann, Hannover,
 Germany

[21] **Appl. No.:** 937,590

[22] **Filed:** Sep. 29, 1997

Related U.S. Application Data

[63] **Continuation of Ser. No. 403,823, Jun. 1, 1995, abandoned.**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Sep. 14, 1992 [DE] Germany 42 30 755.4
 Jul. 17, 1993 [DE] Germany 43 24 571.4

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/40**

[52] **U.S. Cl.** **514/423; 514/252; 514/222.5;**
514/258; 514/259; 514/263; 514/267; 514/303;
514/311; 514/386; 514/392; 514/443

[58] **Field of Search** **514/386, 423,**
514/263, 392, 303, 259, 443, 252, 222.5,
311, 258, 267

[56] **References Cited**

PUBLICATIONS

"Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (PDE) Isoenzymes is
 the Human Detrusor Smooth Muscle," M.C. Truss et al.,
 Urol Res (1996) Springer-Verlag pp. 129-134.

"Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase in Human Cavemous
 Smooth Muscle," A. Taber et al., World J Urol, 1997
 Springer-Verlag 1997, pp. 32-35.

"Analysis of PDE Isoenzyme Profiles in Cells and Tissues
 by Pharmacological Methods," Hermann Tenor and Chris-
 tian Schudt. Phosphodiesterase Inhibitors (1996) pp. 21-23;
 and 34.

"Phosphodiesterase Isoenzymes in Human Ureteral Smooth
 Muscle: Identification, Characterization, and Functional
 Effects of Various Phosphodiesterase Inhibitors in Vitro,"
 Stief Urol Int. (1995) pp 183-189.

Goodman et al, Pharmacological Basis of Therapeutics, p.
 735, 1975.

Giembycz et al, Biochemical Pharmacology, vol. 42 No. 3
 pp. 663-677, 1991.

Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 24th edition, p.
 952, 1965.

Embase 91222422, 1991.

Nicholson et al, Trends in Pharmacological Sciences, vol.
 12, No. 1, Jan. 1991.

Goodman et al, Pharmacological Basis of Therapeutics, p.
 375, 1975.

Primary Examiner—Rebecca Cook
Attorney, Agent, or Firm—Millen, White, Zelano &
 Branigan

[57] **ABSTRACT**

The invention relates to the use of inhibitors of phosphodi-
 esterase IV for the modulation of the motility and peristalsis
 of the hollow organs of the urogenital and gastrointestinal
 tract.

15 Claims, 3 Drawing Sheets



United States Patent

LA 39 79112

PHOTO REPRODUCED FROM
USE OF INQUIRY OF

1929	Inventor: Christian Stiel Hemmingen 1. Torsten Stuhmeyer, Berlin, Wolf-Heinz Friedmann, Potsdam 2. D-30175 Hannover, Martin Meyer, Hannover Fritz Rehrich, Lappeln, Hannover, all of Germany, Altmann Jaber, Ditzingen, Germany
------	---

(X) Assignee: Wolfgang Forstmann, Hannover
(German)

002, REC 104, 199A [12]

1001, 05, 722 4-11-74 1001

Registered U.S. Application Data

153] - Commission of Sec. No. 403,823, Jan. 1, 1992, abandoned.

Foreign Application Priority Data

100-171001	DE	Germany	45 30 22.4
100-171002	DE	Germany	45 30 22.4

211 1st Cir. 1973 401 K 3740

2025 RELEASE UNDER E.O. 14176

EANNP2 SPR-412 BRFAI2 JLEAI2

References Cited

FUNCTIONS

Liou, K. (1996) *Journal of* *the Human Development Association* (JHDA) 129-134.

13 Claims, 3 Drawing Sheets

The invention relates to the use of inhibitors of phospholipase A₂ in the modulation of the mobility and persistence of the organelles of the cytoskeleton and extracellular matrix.

Our test results show that specific phosphodiesterase-IV inhibitors and especially racemic or optically active rolipram can be used for the modulation of the motility and peristalsis of the urogenital and gastrointestinal tract. By the relaxation of the smooth muscles, for example, the passage of calculi is facilitated and colics are prevented. For example, they can be used by the relaxation of the ureter for acceleration and facilitation of the passage of kidney and ureter calculi as well as prevent or end colics.

For the production of the pharmaceutical agents, in addition to the usual adjuvants, vehicles and additives, an effective dose of the inhibitors of sPDE IV or their salts is used in the above-mentioned indications.

The pharmacologically compatible salts are obtained in the usual way by neutralization of the bases with inorganic or organic acids. As inorganic acids, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or hydrobromic acid are suitable, as organic acids, for example, carboxylic, sulfo or sulfonic acids, such as acetic acid, tartaric acid, lactic acid, propionic acid, glycolic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, tannic acid, succinic acid, alginic acid, benzoic acid, 2-phenoxybenzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, citric acid, malic acid, salicylic acid, 3-aminosalicylic acid, ascorbic acid, embonic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, oxalic acid, amino acids, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 4-methylbenzenesulfonic acid or naphthalene-2-sulfonic acid are suitable.

The dosage of the active ingredients can vary depending on the method of administration, age, weight of the patient, type and severity of the disease to be treated and similar factors.

The daily dose can be given as a single dose to be administered once or subdivided into 2 or more daily doses and corresponds in general to the dose that is known as an effective dose of the respective compound.

The daily total dose of rolipram is usually 0.001–10 mg/per person, preferably 0.01–5 mg/per person. If (–) rolipram is administered as active ingredient, the daily dose is preferably 0.001–5 mg. But by several days of titration, the total dose can be increased significantly if necessary.

As form of administration, oral, intravenous, intraluminal preparations are suitable. The latter are above all solutions and preparations, as they are also used for parenteral administration.

Preparations for parenteral administration can be available in separate dosage unit forms, such as, e.g., ampoules or vials. Preferably, solutions of the active ingredient are used, preferably aqueous solutions and above all isotonic solutions, but also suspensions. These forms of injection can be made available as ready-to-use preparations or are prepared only directly before the use by mixing the active compound, for example, the lyophilizate, optionally with additional solid vehicles, with the desired solvent or suspending agent.

The usual galenical preparation forms, such as tablets, coated tablets, capsules, dispersible powders, granular materials, aqueous or oily suspensions, syrups, juices or drops are used orally.

Solid types of pharmaceuticals can contain inert adjuvants and vehicles, such as, e.g., calcium carbonate, calcium phosphate, sodium phosphate, lactose, starch, mannitol, alginates, gelatin, guar gum, magnesium or aluminum stearate, methyl cellulose, talc, highly dispersed silicic acids, silicone oil, higher-molecular fatty acids (such as stearic

acid), gelatin, agar-agar or vegetable or animal fats and oils, solid high-molecular polymers (such as polyethylene glycol); for oral administration, suitable preparations can optionally contain additional flavoring substances and/or sweeteners.

Liquid types of pharmaceuticals can be sterilized and/or optionally contain adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, penetration agents, emulsifiers, spreading agents, solubilizers, salts for adjusting osmotic pressure or for buffering and/or viscosity regulators.

Such additives are, for example, tartrate and citrate buffer, ethanol, complexing agents (such as ethylenediaminetetraacetic acid and their nontoxic salts) To adjust the viscosity, high-molecular polymers are suitable, such as, for example, liquid polyethylene oxide, carboxymethyl celluloses, polyvinylpyrrolidones, dextrans or gelatin. Solid vehicles are, for example, starch, lactose, mannitol, methyl cellulose, talc, highly-dispersed silicic acids, higher-molecular fatty acids (such as stearic acid), gelatin, agar-agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal and vegetable fats, solid high-molecular polymers (such as polyethylene glycol).

Oily suspensions for parenteral or topical (in this case intraureteral) uses can be vegetable, synthetic or semisynthetic oils, such as, for example, liquid fatty acid esters with respectively 8 to 22 C atoms in the fatty acid chains, for example, palmitic, lauric, tridecanoic acid, margaric acid, stearic acid, arachidic acid, myristic acid, behenic acid, pentadecanoic acid, linoleic acid, elaidic acid, brassidic acid, erucic acid or oleic acid, which can be esterified with monovalent to trivalent alcohols with 1 to 6 C atoms, such as, for example, methanol, ethanol, propanol, butanol, pentanol or their isomers, glycol or glycerol. Such fatty acid esters are, for example, commercially available, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, isopropyl stearate, PEG 6-capric acid, caprylic/capric acid esters of saturated fatty alcohols, polyoxyethylene glycerol trioleates, ethyl oleate, waxy fatty acid esters, such as artificial duck preen fat, coconut fatty acid-isopropyl ester, oleic acid oleyl ester, oleic acid decyl ester, lactic acid ethyl ester, dibutyl phthalate, adipic acid diisopropyl ester, polyol fatty acid ester, i.a. Also suitable are silicone oils of different viscosity or fatty alcohols, such as isotridexyl alcohol, 2-octyldodecanol, cetylstearyl alcohol or oleyl alcohol, fatty acids, such as, for example, oleic acid. Further, vegetable oils such as castor oil, almond oil, olive oil, sesame oil, cottonseed oil, peanut oil or soybean oil can be used. The mentioned substances have, moreover, the properties of a spreading agent, i.e., an especially good spreading takes place on the skin.

As solvents, gel formers and solubilizers, water or water-miscible solvents are suitable. Suitable are, for example, alcohols, such as, for example, ethanol or isopropyl alcohol, benzyl alcohol, 2-octyldodecanol, polyethylene glycols, phthalates, adipates, propylene glycol, glycerol, di- or tripropylene glycol, waxes, methyl cellosolve, cellosolve, ester, morpholines, dioxan, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, cyclohexanone, etc.

As film formers, cellulose ethers can be used that can be dissolved or caused to swell both in water and in organic solvents and after the drying, form a type of film, such as, for example, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose or soluble starches.

Mixed forms between gel formers and film formers are also entirely possible. Here, above all ionic macromolecules are used, such as, e.g., sodium carboxymethyl cellulose, polyacrylic acid, polymethacrylic acid and their salts,

5

sodium amylopectin semiglycolate, alginic acid or propylene glycol alginate as sodium salt, gum arabic, xanthan gum, guar gum, or carrageenan.

As other formulation additives, there can be used: glycerol, paraffin of various viscosity, triethanolamine, collagen, allantoin, novartisolic acid, perfume oils.

Also, the use of surfactants, emulsifiers or wetting agents can be necessary for the formulation, such as, for example, of Na-lauryl sulfate, fatty alcohol ether sulfates, di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionate, polyoxyethylated castor oil or sorbitan monooleate, sorbitan monostearate, cetyl alcohol, lecithin, glycerol monostearate, polyoxyethylene stearate, alkylphenolpolyglycol ether, cetyltrimethylammonium chloride or mono-/dialkylpolyglycol ether-orthophosphoric acid-monoethanolamine salts.

Stabilizers, such as montmacids for colloidal silicic acids for stabilizing emulsions or for preventing the degradation of the active substances, such as antioxidants, for example, tocopherols or butyl hydroxyanisole, or preservatives, such as p-hydroxybenzoic acid ester, can also be optionally necessary for preparing the desired formulations.

To promote the penetration, intraureteral formulations preferably contain organic, readily compatible solvents, such as ethanol, methyl pyrrolidone, polyethylene glycol, oleyl alcohol, octanol, linoleic acid, triacetin, propylene glycol, glycerol, solketal or dimethyl sulfoxide.

The production, filling and the sealing of the preparations takes place under the usual antimicrobial and aseptic conditions. Also, for topical or transdermal use, a packaging takes place as much as possible in separate dosage units to facilitate the handling, here as well as in parenteral forms optionally for reasons of stability by separate packaging of the active ingredients and respectively their combinations as lyophilizate, optionally with solid vehicles, and the necessary solvents, etc.

EXAMPLE 1

Injection Solution

50 mg of rolipram is dissolved with 750 mg of NaCl in distilled water, adjusted to pH 3.7 with 1 N HCl and filled up to 100 ml with distilled water and packaged in 0.5 ml ampoules.

EXAMPLE 2

Solution for Topical Application

A solution for topical application is prepared from 500 mg of rolipram, 2 ml of isopropyl myristate and 10 ml of ethanol and packaged in dosage units of 2 ml each.

The effectiveness of the pharmaceutical agents for the teaching according to the invention is substantiated by the following pharmacological studies:

Fresh human ureter removed in the operation is cut into small strips (about 3x10 mm). These are then installed in a bath with a nutrient solution, which assures the survival of the organ strips. By a coupling of the organ strips to a sensor, changes of length of the organ strip can be recorded and thus effects of medicines, which are provided in the organ bath-nutrient solution, are studied based on the change of length (increase or decrease) of the organ strip. At the beginning of the test, the organ strips are contracted with a standard medicine, e.g., noradrenaline, suitable for this purpose. After the occurrence of contractions of the organ strips, an inhibitor of a specific phosphodiesterase is now provided in the organ bath solution in increasing dosage

6

(10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , etc., mol/l) and the thus triggered relaxation is measured. The results obtained can be assigned essentially to the entire organism, since human tissue was used, and the metabolic processes examined occur more quickly in the total organism and therefore the medicines also act more quickly.

In FIG. 1 to FIG. 5, the results of these organ bath tests are represented.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of papaverine, a nonspecific phosphodiesterase inhibitor, on human ureter strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 3 to 7 ureter strips each.

FIG. 2 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of quazinone, an inhibitor of sPDE III on human ureter strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 3 to 6 ureter strips each.

FIG. 3 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of zaprinast, an inhibitor of sPDE V on human ureter strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 3 to 6 ureter strips each.

FIG. 4 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of rolipram, an inhibitor of sPDE IV on human ureter strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 4 to 7 ureter strips each.

FIG. 5 shows a comparison of the relaxing effect of rolipram on renal and coronary arterial strips.

The tests concerning FIG. 5 were performed analogously to the studies of ureter strips and substantiate in a more precise way the specific relaxing effect on the ureter tissue, while the renal vascular system is not influenced at all.

The proof whether a compound is suitable for the purpose according to the invention, i.e., is an inhibitor of the sPDE IV, takes place according to known methods, such as, e.g., described by Galwan et al., Arch. Pharmacol. 1990, 342, 221-227 or Nicholson, Br. J. Pharmacol., 1989, 79, 889-897, for example according to the following general methods:

Fresh tissue obtained during an operation is homogenized and then ultracentrifuged. Then, the supernatant is pipetted off and chromatographed. Of the 100 fractions of 70 to 1000 mmol (millimolar), 5 batches each of 30 μ l of the enzyme preparation are then produced; each enzyme preparation of a fraction is mixed with a) radioactively-labeled cAMP, b) radioactively-labeled cGMP, c) radioactively-labeled cAMP plus calcium plus calmodulin, d) radioactively-labeled cGMP plus calcium plus calmodulin, or e) radioactively-labeled cAMP plus cGMP plus calcium plus calmodulin. After incubation and completion of the reaction as well as renewed centrifuging, the radioactivity of the samples is measured. The determination of the radioactivity allows the calculation of the enzyme activity in pmol/ml $\times$ min. The application of the activity curve allows the identification of fractions, in which the phosphodiesterase activity is especially high. The phosphodiesterase activity of each peak shows a different composition relative to the activity of the 5 different batches. This special composition of the phosphodiesterase activity permits an assignment to a specific phosphodiesterase (sPDE). An inhibitor of an sPDE is now that substance whose concentration, which is necessary to

110⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, etc., mol/l) and the thus triggered relaxation is measured. The results obtained can be assigned essentially to the entire organism, since human tissue was used, and the metabolic processes examined occur more quickly in the total organism and therefore the measurement also act more quickly.

In FIG. 1 to FIG. 5, the results of these organ bath tests are represented.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of papaverine, a non-specific phosphodiesterase inhibitor, on human inter-strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of 3 to 7 inter-strips each.

FIG. 2 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of papaverine, an inhibitor of cAMP, on human inter-strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 3 to 6 inter-strips each.

FIG. 3 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of papaverine, an inhibitor of cAMP, on human inter-strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 3 to 6 inter-strips each.

FIG. 4 shows the relaxing effect of cumulatively increasing concentrations of papaverine, an inhibitor of cAMP, on human inter-strips precontracted with 80 mmol of KCl. The curve shows the average values of measurements of 3 to 7 inter-strips each.

FIG. 5 shows a comparison of the relaxing effect of papaverine on renal and coronary arterial strips.

The tests concerning FIG. 2 were performed analogously to the studies of inter-strips and substantiate in a more precise way the specific relaxing effect on the inter-strips, while the renal vascular system is not influenced at all. The point whether a compound is suitable for the purpose according to the invention, i.e., is an inhibitor of the cAMP, is taken place according to known methods such as, e.g., described by Galvan et al. Arch. Pharmacol. 1970, 342, 531-537 or Nicholson, Br. J. Pharmacol., 1969, 28, 688-697, for example according to the following general methods:

Fresh tissue obtained during an operation is homogenized and then ultrasonified. Then, the supernatant is pipetted off and chromatographed. Of the 100 fractions of 70 to 100 mmol (molecular weight), 2 batches each of 30 ml of the supernatant are then produced, each contains preparation of a fraction is mixed with (a) radioactively-labeled cAMP, (b) radioactively-labeled cGMP, (c) radioactively-labeled cAMP plus calcium plus calmodulin, (d) radioactively-labeled cGMP plus calcium plus calmodulin, or (e) radioactively-labeled cAMP plus cGMP plus calcium plus calmodulin. After incubation and completion of the reaction as well as renewed centrifuging, the radioactivity of the samples is measured. The determination of the radioactivity allows the calculation of the enzyme activity in pmol/min x min. The application of the active curve allows the identification of fractions in which the phosphodiesterase activity is especially high. The phosphodiesterase activity of each batch shows a different composition relative to the activity of the 2 different batches. The special composition of the phosphodiesterase activity permits an assignment to a specific phosphodiesterase (cAMP). An inhibitor of the cAMP is now that substance whose concentration, which is necessary to

achieve a given effect, is significantly higher than that of the control, e.g., 10⁻⁶ mol/l, 10⁻⁵ mol/l, 10⁻⁴ mol/l, 10⁻³ mol/l, 10⁻² mol/l, 10⁻¹ mol/l, 10⁰ mol/l, 10¹ mol/l, 10² mol/l, 10³ mol/l, 10⁴ mol/l, 10⁵ mol/l, 10⁶ mol/l, 10⁷ mol/l, 10⁸ mol/l, 10⁹ mol/l, 10¹⁰ mol/l, 10¹¹ mol/l, 10¹² mol/l, 10¹³ mol/l, 10¹⁴ mol/l, 10¹⁵ mol/l, 10¹⁶ mol/l, 10¹⁷ mol/l, 10¹⁸ mol/l, 10¹⁹ mol/l, 10²⁰ mol/l, 10²¹ mol/l, 10²² mol/l, 10²³ mol/l, 10²⁴ mol/l, 10²⁵ mol/l, 10²⁶ mol/l, 10²⁷ mol/l, 10²⁸ mol/l, 10²⁹ mol/l, 10³⁰ mol/l, 10³¹ mol/l, 10³² mol/l, 10³³ mol/l, 10³⁴ mol/l, 10³⁵ mol/l, 10³⁶ mol/l, 10³⁷ mol/l, 10³⁸ mol/l, 10³⁹ mol/l, 10⁴⁰ mol/l, 10⁴¹ mol/l, 10⁴² mol/l, 10⁴³ mol/l, 10⁴⁴ mol/l, 10⁴⁵ mol/l, 10⁴⁶ mol/l, 10⁴⁷ mol/l, 10⁴⁸ mol/l, 10⁴⁹ mol/l, 10⁵⁰ mol/l, 10⁵¹ mol/l, 10⁵² mol/l, 10⁵³ mol/l, 10⁵⁴ mol/l, 10⁵⁵ mol/l, 10⁵⁶ mol/l, 10⁵⁷ mol/l, 10⁵⁸ mol/l, 10⁵⁹ mol/l, 10⁶⁰ mol/l, 10⁶¹ mol/l, 10⁶² mol/l, 10⁶³ mol/l, 10⁶⁴ mol/l, 10⁶⁵ mol/l, 10⁶⁶ mol/l, 10⁶⁷ mol/l, 10⁶⁸ mol/l, 10⁶⁹ mol/l, 10⁷⁰ mol/l, 10⁷¹ mol/l, 10⁷² mol/l, 10⁷³ mol/l, 10⁷⁴ mol/l, 10⁷⁵ mol/l, 10⁷⁶ mol/l, 10⁷⁷ mol/l, 10⁷⁸ mol/l, 10⁷⁹ mol/l, 10⁸⁰ mol/l, 10⁸¹ mol/l, 10⁸² mol/l, 10⁸³ mol/l, 10⁸⁴ mol/l, 10⁸⁵ mol/l, 10⁸⁶ mol/l, 10⁸⁷ mol/l, 10⁸⁸ mol/l, 10⁸⁹ mol/l, 10⁹⁰ mol/l, 10⁹¹ mol/l, 10⁹² mol/l, 10⁹³ mol/l, 10⁹⁴ mol/l, 10⁹⁵ mol/l, 10⁹⁶ mol/l, 10⁹⁷ mol/l, 10⁹⁸ mol/l, 10⁹⁹ mol/l, 10¹⁰⁰ mol/l, 10¹⁰¹ mol/l, 10¹⁰² mol/l, 10¹⁰³ mol/l, 10¹⁰⁴ mol/l, 10¹⁰⁵ mol/l, 10¹⁰⁶ mol/l, 10¹⁰⁷ mol/l, 10¹⁰⁸ mol/l, 10¹⁰⁹ mol/l, 10¹¹⁰ mol/l, 10¹¹¹ mol/l, 10¹¹² mol/l, 10¹¹³ mol/l, 10¹¹⁴ mol/l, 10¹¹⁵ mol/l, 10¹¹⁶ mol/l, 10¹¹⁷ mol/l, 10¹¹⁸ mol/l, 10¹¹⁹ mol/l, 10¹²⁰ mol/l, 10¹²¹ mol/l, 10¹²² mol/l, 10¹²³ mol/l, 10¹²⁴ mol/l, 10¹²⁵ mol/l, 10¹²⁶ mol/l, 10¹²⁷ mol/l, 10¹²⁸ mol/l, 10¹²⁹ mol/l, 10¹³⁰ mol/l, 10¹³¹ mol/l, 10¹³² mol/l, 10¹³³ mol/l, 10¹³⁴ mol/l, 10¹³⁵ mol/l, 10¹³⁶ mol/l, 10¹³⁷ mol/l, 10¹³⁸ mol/l, 10¹³⁹ mol/l, 10¹⁴⁰ mol/l, 10¹⁴¹ mol/l, 10¹⁴² mol/l, 10¹⁴³ mol/l, 10¹⁴⁴ mol/l, 10¹⁴⁵ mol/l, 10¹⁴⁶ mol/l, 10¹⁴⁷ mol/l, 10¹⁴⁸ mol/l, 10¹⁴⁹ mol/l, 10¹⁵⁰ mol/l, 10¹⁵¹ mol/l, 10¹⁵² mol/l, 10¹⁵³ mol/l, 10¹⁵⁴ mol/l, 10¹⁵⁵ mol/l, 10¹⁵⁶ mol/l, 10¹⁵⁷ mol/l, 10¹⁵⁸ mol/l, 10¹⁵⁹ mol/l, 10¹⁶⁰ mol/l, 10¹⁶¹ mol/l, 10¹⁶² mol/l, 10¹⁶³ mol/l, 10¹⁶⁴ mol/l, 10¹⁶⁵ mol/l, 10¹⁶⁶ mol/l, 10¹⁶⁷ mol/l, 10¹⁶⁸ mol/l, 10¹⁶⁹ mol/l, 10¹⁷⁰ mol/l, 10¹⁷¹ mol/l, 10¹⁷² mol/l, 10¹⁷³ mol/l, 10¹⁷⁴ mol/l, 10¹⁷⁵ mol/l, 10¹⁷⁶ mol/l, 10¹⁷⁷ mol/l, 10¹⁷⁸ mol/l, 10¹⁷⁹ mol/l, 10¹⁸⁰ mol/l, 10¹⁸¹ mol/l, 10¹⁸² mol/l, 10¹⁸³ mol/l, 10¹⁸⁴ mol/l, 10¹⁸⁵ mol/l, 10¹⁸⁶ mol/l, 10¹⁸⁷ mol/l, 10¹⁸⁸ mol/l, 10¹⁸⁹ mol/l, 10¹⁹⁰ mol/l, 10¹⁹¹ mol/l, 10¹⁹² mol/l, 10¹⁹³ mol/l, 10¹⁹⁴ mol/l, 10¹⁹⁵ mol/l, 10¹⁹⁶ mol/l, 10¹⁹⁷ mol/l, 10¹⁹⁸ mol/l, 10¹⁹⁹ mol/l, 10²⁰⁰ mol/l, 10²⁰¹ mol/l, 10²⁰² mol/l, 10²⁰³ mol/l, 10²⁰⁴ mol/l, 10²⁰⁵ mol/l, 10²⁰⁶ mol/l, 10²⁰⁷ mol/l, 10²⁰⁸ mol/l, 10²⁰⁹ mol/l, 10²¹⁰ mol/l, 10²¹¹ mol/l, 10²¹² mol/l, 10²¹³ mol/l, 10²¹⁴ mol/l, 10²¹⁵ mol/l, 10²¹⁶ mol/l, 10²¹⁷ mol/l, 10²¹⁸ mol/l, 10²¹⁹ mol/l, 10²²⁰ mol/l, 10²²¹ mol/l, 10²²² mol/l, 10²²³ mol/l, 10²²⁴ mol/l, 10²²⁵ mol/l, 10²²⁶ mol/l, 10²²⁷ mol/l, 10²²⁸ mol/l, 10²²⁹ mol/l, 10²³⁰ mol/l, 10²³¹ mol/l, 10²³² mol/l, 10²³³ mol/l, 10²³⁴ mol/l, 10²³⁵ mol/l, 10²³⁶ mol/l, 10²³⁷ mol/l, 10²³⁸ mol/l, 10²³⁹ mol/l, 10²⁴⁰ mol/l, 10²⁴¹ mol/l, 10²⁴² mol/l, 10²⁴³ mol/l, 10²⁴⁴ mol/l, 10²⁴⁵ mol/l, 10²⁴⁶ mol/l, 10²⁴⁷ mol/l, 10²⁴⁸ mol/l, 10²⁴⁹ mol/l, 10²⁵⁰ mol/l, 10²⁵¹ mol/l, 10²⁵² mol/l, 10²⁵³ mol/l, 10²⁵⁴ mol/l, 10²⁵⁵ mol/l, 10²⁵⁶ mol/l, 10²⁵⁷ mol/l, 10²⁵⁸ mol/l, 10²⁵⁹ mol/l, 10²⁶⁰ mol/l, 10²⁶¹ mol/l, 10²⁶² mol/l, 10²⁶³ mol/l, 10²⁶⁴ mol/l, 10²⁶⁵ mol/l, 10²⁶⁶ mol/l, 10²⁶⁷ mol/l, 10²⁶⁸ mol/l, 10²⁶⁹ mol/l, 10²⁷⁰ mol/l, 10²⁷¹ mol/l, 10²⁷² mol/l, 10²⁷³ mol/l, 10²⁷⁴ mol/l, 10²⁷⁵ mol/l, 10²⁷⁶ mol/l, 10²⁷⁷ mol/l, 10²⁷⁸ mol/l, 10²⁷⁹ mol/l, 10²⁸⁰ mol/l, 10²⁸¹ mol/l, 10²⁸² mol/l, 10²⁸³ mol/l, 10²⁸⁴ mol/l, 10²⁸⁵ mol/l, 10²⁸⁶ mol/l, 10²⁸⁷ mol/l, 10²⁸⁸ mol/l, 10²⁸⁹ mol/l, 10²⁹⁰ mol/l, 10²⁹¹ mol/l, 10²⁹² mol/l, 10²⁹³ mol/l, 10²⁹⁴ mol/l, 10²⁹⁵ mol/l, 10²⁹⁶ mol/l, 10²⁹⁷ mol/l, 10²⁹⁸ mol/l, 10²⁹⁹ mol/l, 10³⁰⁰ mol/l, 10³⁰¹ mol/l, 10³⁰² mol/l, 10³⁰³ mol/l, 10³⁰⁴ mol/l, 10³⁰⁵ mol/l, 10³⁰⁶ mol/l, 10³⁰⁷ mol/l, 10³⁰⁸ mol/l, 10³⁰⁹ mol/l, 10³¹⁰ mol/l, 10³¹¹ mol/l, 10³¹² mol/l, 10³¹³ mol/l, 10³¹⁴ mol/l, 10³¹⁵ mol/l, 10³¹⁶ mol/l, 10³¹⁷ mol/l, 10³¹⁸ mol/l, 10³¹⁹ mol/l, 10³²⁰ mol/l, 10³²¹ mol/l, 10³²² mol/l, 10³²³ mol/l, 10³²⁴ mol/l, 10³²⁵ mol/l, 10³²⁶ mol/l, 10³²⁷ mol/l, 10³²⁸ mol/l, 10³²⁹ mol/l, 10³³⁰ mol/l, 10³³¹ mol/l, 10³³² mol/l, 10³³³ mol/l, 10³³⁴ mol/l, 10³³⁵ mol/l, 10³³⁶ mol/l, 10³³⁷ mol/l, 10³³⁸ mol/l, 10³³⁹ mol/l, 10³⁴⁰ mol/l, 10³⁴¹ mol/l, 10³⁴² mol/l, 10³⁴³ mol/l, 10³⁴⁴ mol/l, 10³⁴⁵ mol/l, 10³⁴⁶ mol/l, 10³⁴⁷ mol/l, 10³⁴⁸ mol/l, 10³⁴⁹ mol/l, 10³⁵⁰ mol/l, 10³⁵¹ mol/l, 10³⁵² mol/l, 10³⁵³ mol/l, 10³⁵⁴ mol/l, 10³⁵⁵ mol/l, 10³⁵⁶ mol/l, 10³⁵⁷ mol/l, 10³⁵⁸ mol/l, 10³⁵⁹ mol/l, 10³⁶⁰ mol/l, 10³⁶¹ mol/l, 10³⁶² mol/l, 10³⁶³ mol/l, 10³⁶⁴ mol/l, 10³⁶⁵ mol/l, 10³⁶⁶ mol/l, 10³⁶⁷ mol/l, 10³⁶⁸ mol/l, 10³⁶⁹ mol/l, 10³⁷⁰ mol/l, 10³⁷¹ mol/l, 10³⁷² mol/l, 10³⁷³ mol/l, 10³⁷⁴ mol/l, 10³⁷⁵ mol/l, 10³⁷⁶ mol/l, 10³⁷⁷ mol/l, 10³⁷⁸ mol/l, 10³⁷⁹ mol/l, 10³⁸⁰ mol/l, 10³⁸¹ mol/l, 10³⁸² mol/l, 10³⁸³ mol/l, 10³⁸⁴ mol/l, 10³⁸⁵ mol/l, 10³⁸⁶ mol/l, 10³⁸⁷ mol/l, 10³⁸⁸ mol/l, 10³⁸⁹ mol/l, 10³⁹⁰ mol/l, 10³⁹¹ mol/l, 10³⁹² mol/l, 10³⁹³ mol/l, 10³⁹⁴ mol/l, 10³⁹⁵ mol/l, 10³⁹⁶ mol/l, 10³⁹⁷ mol/l, 10³⁹⁸ mol/l, 10³⁹⁹ mol/l, 10⁴⁰⁰ mol/l, 10⁴⁰¹ mol/l, 10⁴⁰² mol/l, 10⁴⁰³ mol/l, 10⁴⁰⁴ mol/l, 10⁴⁰⁵ mol/l, 10⁴⁰⁶ mol/l, 10⁴⁰⁷ mol/l, 10⁴⁰⁸ mol/l, 10⁴⁰⁹ mol/l, 10⁴¹⁰ mol/l, 10⁴¹¹ mol/l, 10⁴¹² mol/l, 10⁴¹³ mol/l, 10⁴¹⁴ mol/l, 10⁴¹⁵ mol/l, 10⁴¹⁶ mol/l, 10⁴¹⁷ mol/l, 10⁴¹⁸ mol/l, 10⁴¹⁹ mol/l, 10⁴²⁰ mol/l, 10⁴²¹ mol/l, 10⁴²² mol/l, 10⁴²³ mol/l, 10⁴²⁴ mol/l, 10⁴²⁵ mol/l, 10⁴²⁶ mol/l, 10⁴²⁷ mol/l, 10⁴²⁸ mol/l, 10⁴²⁹ mol/l, 10⁴³⁰ mol/l, 10⁴³¹ mol/l, 10⁴³² mol/l, 10⁴³³ mol/l, 10⁴³⁴ mol/l, 10⁴³⁵ mol/l, 10⁴³⁶ mol/l, 10⁴³⁷ mol/l, 10⁴³⁸ mol/l, 10⁴³⁹ mol/l, 10⁴⁴⁰ mol/l, 10⁴⁴¹ mol/l, 10⁴⁴² mol/l, 10⁴⁴³ mol/l, 10⁴⁴⁴ mol/l, 10⁴⁴⁵ mol/l, 10⁴⁴⁶ mol/l, 10⁴⁴⁷ mol/l, 10⁴⁴⁸ mol/l, 10⁴⁴⁹ mol/l, 10⁴⁵⁰ mol/l, 10⁴⁵¹ mol/l, 10⁴⁵² mol/l, 10⁴⁵³ mol/l, 10⁴⁵⁴ mol/l, 10⁴⁵⁵ mol/l, 10⁴⁵⁶ mol/l, 10⁴⁵⁷ mol/l, 10⁴⁵⁸ mol/l, 10⁴⁵⁹ mol/l, 10⁴⁶⁰ mol/l, 10⁴⁶¹ mol/l, 10⁴⁶² mol/l, 10⁴⁶³ mol/l, 10⁴⁶⁴ mol/l, 10⁴⁶⁵ mol/l, 10⁴⁶⁶ mol/l, 10⁴⁶⁷ mol/l, 10⁴⁶⁸ mol/l, 10⁴⁶⁹ mol/l, 10⁴⁷⁰ mol/l, 10⁴⁷¹ mol/l, 10⁴⁷² mol/l, 10⁴⁷³ mol/l, 10⁴⁷⁴ mol/l, 10⁴⁷⁵ mol/l, 10⁴⁷⁶ mol/l, 10⁴⁷⁷ mol/l, 10⁴⁷⁸ mol/l, 10⁴⁷⁹ mol/l, 10⁴⁸⁰ mol/l, 10⁴⁸¹ mol/l, 10⁴⁸² mol/l, 10⁴⁸³ mol/l, 10⁴⁸⁴ mol/l, 10⁴⁸⁵ mol/l, 10⁴⁸⁶ mol/l, 10⁴⁸⁷ mol/l, 10⁴⁸⁸ mol/l, 10⁴⁸⁹ mol/l, 10⁴⁹⁰ mol/l, 10⁴⁹¹ mol/l, 10⁴⁹² mol/l, 10⁴⁹³ mol/l, 10⁴⁹⁴ mol/l, 10⁴⁹⁵ mol/l, 10⁴⁹⁶ mol/l, 10⁴⁹⁷ mol/l, 10⁴⁹⁸ mol/l, 10⁴⁹⁹ mol/l, 10⁵⁰⁰ mol/l, 10⁵⁰¹ mol/l, 10⁵⁰² mol/l, 10⁵⁰³ mol/l, 10⁵⁰⁴ mol/l, 10⁵⁰⁵ mol/l, 10⁵⁰⁶ mol/l, 10⁵⁰⁷ mol/l, 10⁵⁰⁸ mol/l, 10⁵⁰⁹ mol/l, 10⁵¹⁰ mol/l, 10⁵¹¹ mol/l, 10⁵¹² mol/l, 10⁵¹³ mol/l, 10⁵¹⁴ mol/l, 10⁵¹⁵ mol/l, 10⁵¹⁶ mol/l, 10⁵¹⁷ mol/l, 10⁵¹⁸ mol/l, 10⁵¹⁹ mol/l, 10⁵²⁰ mol/l, 10⁵²¹ mol/l, 10⁵²² mol/l, 10⁵²³ mol/l, 10⁵²⁴ mol/l, 10⁵²⁵ mol/l, 10⁵²⁶ mol/l, 10⁵²⁷ mol/l, 10⁵²⁸ mol/l, 10⁵²⁹ mol/l, 10⁵³⁰ mol/l, 10⁵³¹ mol/l, 10⁵³² mol/l, 10⁵³³ mol/l, 10⁵³⁴ mol/l, 10⁵³⁵ mol/l, 10⁵³⁶ mol/l, 10⁵³⁷ mol/l, 10⁵³⁸ mol/l, 10⁵³⁹ mol/l, 10⁵⁴⁰ mol/l, 10⁵⁴¹ mol/l, 10⁵⁴² mol/l, 10⁵⁴³ mol/l, 10⁵⁴⁴ mol/l, 10⁵⁴⁵ mol/l, 10⁵⁴⁶ mol/l, 10⁵⁴⁷ mol/l, 10⁵⁴⁸ mol/l, 10⁵⁴⁹ mol/l, 10⁵⁵⁰ mol/l, 10⁵⁵¹ mol/l, 10⁵⁵² mol/l, 10⁵⁵³ mol/l, 10⁵⁵⁴ mol/l, 10⁵⁵⁵ mol/l, 10⁵⁵⁶ mol/l, 10⁵⁵⁷ mol/l, 10⁵⁵⁸ mol/l, 10⁵⁵⁹ mol/l, 10⁵⁶⁰ mol/l, 10⁵⁶¹ mol/l, 10⁵⁶² mol/l, 10⁵⁶³ mol/l, 10⁵⁶⁴ mol/l, 10⁵⁶⁵ mol/l, 10⁵⁶⁶ mol/l, 10⁵⁶⁷ mol/l, 10⁵⁶⁸ mol/l, 10⁵⁶⁹ mol/l, 10⁵⁷⁰ mol/l, 10⁵⁷¹ mol/l, 10⁵⁷² mol/l, 10⁵⁷³ mol/l, 10⁵⁷⁴ mol/l, 10⁵⁷⁵ mol/l, 10⁵⁷⁶ mol/l, 10⁵⁷⁷ mol/l, 10⁵⁷⁸ mol/l, 10⁵⁷⁹ mol/l, 10⁵⁸⁰ mol/l, 10⁵⁸¹ mol/l, 10⁵⁸² mol/l, 10⁵⁸³ mol/l, 10⁵⁸⁴ mol/l, 10⁵⁸⁵ mol/l, 10⁵⁸⁶ mol/l, 10⁵⁸⁷ mol/l, 10⁵⁸⁸ mol/l, 10⁵⁸⁹ mol/l, 10⁵⁹⁰ mol/l, 10⁵⁹¹ mol/l, 10⁵⁹² mol/l, 10⁵⁹³ mol/l, 10⁵⁹⁴ mol/l, 10⁵⁹⁵ mol/l, 10⁵⁹⁶ mol/l, 10⁵⁹⁷ mol/l, 10⁵⁹⁸ mol/l, 10⁵⁹⁹ mol/l, 10⁶⁰⁰ mol/l, 10⁶⁰¹ mol/l, 10⁶⁰² mol/l, 10⁶⁰³ mol/l, 10⁶⁰⁴ mol/l, 10⁶⁰⁵ mol/l, 10⁶⁰⁶ mol/l, 10⁶⁰⁷ mol/l, 10⁶⁰⁸ mol/l, 10⁶⁰⁹ mol/l, 10⁶¹⁰ mol/l, 10⁶¹¹ mol/l, 10⁶¹² mol/l, 10⁶¹³ mol/l, 10⁶¹⁴ mol/l, 10⁶¹⁵ mol/l, 10⁶¹⁶ mol/l, 10⁶¹⁷ mol/l, 10⁶¹⁸ mol/l, 10⁶¹⁹ mol/l, 10⁶²⁰ mol/l, 10⁶²¹ mol/l, 10⁶²² mol/l, 10⁶²³ mol/l, 10⁶²⁴ mol/l, 10⁶²⁵ mol/l, 10⁶²⁶ mol/l, 10⁶²⁷ mol/l, 10⁶²⁸ mol/l, 10⁶²⁹ mol/l, 10⁶³⁰ mol/l, 10⁶³¹ mol/l, 10⁶³² mol/l, 10⁶³³ mol/l, 10⁶³⁴ mol/l, 10⁶³⁵ mol/l, 10⁶³⁶ mol/l, 10⁶³⁷ mol/l, 10⁶³⁸ mol/l, 10⁶³⁹ mol/l, 10⁶⁴⁰ mol/l, 10⁶⁴¹ mol/l, 10⁶⁴² mol/l, 10⁶⁴³ mol/l, 10⁶⁴⁴ mol/l, 10⁶⁴⁵ mol/l, 10⁶⁴⁶ mol/l, 10⁶⁴⁷ mol/l, 10⁶⁴⁸ mol/l, 10⁶⁴⁹ mol/l, 10⁶⁵⁰ mol/l, 10⁶⁵¹ mol/l, 10⁶⁵² mol/l, 10⁶⁵³ mol/l, 10⁶⁵⁴ mol/l, 10⁶⁵⁵ mol/l, 10⁶⁵⁶ mol/l, 10⁶⁵⁷ mol/l, 10⁶⁵⁸ mol/l, 10⁶⁵⁹ mol/l, 10⁶⁶⁰ mol/l, 10⁶⁶¹ mol/l, 10⁶⁶² mol/l, 10⁶⁶³ mol/l, 10⁶⁶⁴ mol/l, 10⁶⁶⁵ mol/l, 10⁶⁶⁶ mol/l, 10⁶⁶⁷ mol/l, 10⁶⁶⁸ mol/l, 10⁶⁶⁹ mol/l, 10⁶⁷⁰ mol/l, 10⁶⁷¹ mol/l, 10⁶⁷² mol/l, 10⁶⁷³ mol/l, 10⁶⁷⁴ mol/l, 10⁶⁷⁵ mol/l, 10⁶⁷⁶ mol/l, 10⁶⁷⁷ mol/l, 10⁶⁷⁸ mol/l, 10⁶⁷⁹ mol/l, 10⁶⁸⁰ mol/l, 10⁶⁸¹ mol/l, 10⁶⁸² mol/l, 10⁶⁸³ mol/l, 10⁶⁸⁴ mol/l, 10⁶⁸⁵ mol/l, 10⁶⁸⁶ mol/l, 10⁶⁸⁷ mol/l, 10⁶⁸⁸ mol/l, 10⁶⁸⁹ mol/l, 10⁶⁹⁰ mol/l, 10⁶⁹¹ mol/l, 10⁶⁹² mol/l, 10⁶⁹³ mol/l, 10⁶⁹⁴ mol/l, 10⁶⁹⁵ mol/l, 10⁶⁹⁶ mol/l, 10⁶⁹⁷ mol/l, 10⁶⁹⁸ mol/l, 10⁶⁹⁹ mol/l, 10⁷⁰⁰ mol/l, 10⁷⁰¹ mol/l, 10⁷⁰² mol/l, 10⁷⁰³ mol/l, 10⁷⁰⁴ mol/l, 10⁷⁰⁵ mol/l, 10⁷⁰⁶ mol/l, 10⁷⁰⁷ mol/l, 10⁷⁰⁸ mol/l, 10⁷⁰⁹ mol/l, 10⁷¹⁰ mol/l, 10⁷¹¹ mol/l, 10⁷¹² mol/l, 10⁷¹³ mol/l, 10⁷¹⁴ mol/l, 10⁷¹⁵ mol/l, 10⁷¹⁶ mol/l, 10⁷¹⁷ mol/l, 10⁷¹⁸ mol/l, 10⁷¹⁹ mol/l, 10⁷²⁰ mol/l, 10⁷²¹ mol/l, 10⁷²² mol/l, 10⁷²³ mol/l, 10⁷²⁴ mol/l, 10⁷²⁵ mol/l, 10⁷²⁶ mol/l, 10⁷²⁷ mol/l, 10⁷²⁸ mol/l, 10⁷²⁹ mol/l, 10⁷³⁰ mol/l, 10⁷³¹ mol/l, 10⁷³² mol/l, 10⁷³³ mol/l, 10⁷³⁴ mol/l, 10⁷³⁵ mol/l, 10⁷³⁶ mol/l, 10⁷³⁷ mol/l, 10⁷³⁸ mol/l, 10⁷³⁹ mol/l, 10⁷⁴⁰ mol/l, 10⁷⁴¹ mol/l, 10⁷⁴² mol/l, 10⁷⁴³ mol/l, 10⁷⁴⁴ mol/l, 10⁷

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	04-121190
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	7134
	Folios	7

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP03/05524
Fecha de Presentación Internal. 27-05-2003

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

Descripción: Folios: 12 a 44 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 45 a 49 (como se radicó inicialmente)
Folios 115 a 117 (modificación).

Prioridad: Folio: 1 Y 65
Fecha: 28-05-2002; país y número: EP02011830.3.
Fecha: 28-05-2002; país y número: DE10223828.6.
Fecha: 14-03-2003; país y número: DE10311613.3.

Respuesta del solicitante Folios: 108 a 113

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "UNA PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE N-(3,5-DICLOROPIRID-4-IL)-3-CICLOPROPILMETOXI-4-

DIFLUOROMETOXIBENZAMIDA (ROFLUMILAST) O UNA SAL DEL MISMO"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de preparaciones de uso tópico que contengan roflumilast

Solución: Preparación para aplicación tópica que comprende roflumilast y polietilen glicol.

IPC: A61K 47/10

3. De la solicitud de Patente

a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 5 debe ser dependiente a la reivindicación 1 ya que divulga una modalidad de la invención en la que otro de los excipientes es parafina.

Las reivindicaciones 7 8 y 11 caracterizan una formulación por su uso. Esta caracterización no es aceptada ya que una composición debe caracterizarse por sus componentes y la proporción en la cual se encuentran los mismos.

La reivindicación 9 no aporta ninguna información a la solicitud ya que tan solo establece una definición de lo que es un sistema transdérmico sin divulgar ningún parámetro específico del sistema que el solicitante reclama.

La reivindicación 10 no aporta ninguna información adicional a la solicitud y es tan solo una ratificación de la reivindicación 1. El solicitante debe retirar esta reivindicación

Las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de claridad de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 28-05-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	ES2176252	"Benzamidas Sustituidas con Fluoro-alcoxi y su Utilización como Agentes inhibidores de fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos"	17-04-1996
D3	US5,891,904	"USE OF INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE IV"	06-04-1999

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 dice: Una preparación farmacéutica para aplicación tópica que comprende roflumilast, el N-óxido del residuo de piridina de roflumilast o sales del mismo siendo uno de los excipientes polietileno glicol.

El estado de la técnica mas cercano es D1 que divulga una composición vía tópica (página 9) que contiene como activo roflumilast (pág. 6 línea 20), y excipientes farmacéuticos para obtener emulsiones, suspensiones, pomadas, cremas, pastas, geles o soluciones.

La solicitud se diferencia de D1 en que esta especifica que uno de los excipientes es polietilenglicol. Sin embargo D1 establece el uso de vehículos solubilizantes o promotores de la penetración (Pág 99 línea 35-39)

El Efecto Técnico que logra la diferencia es el mismo que logra D1 ya que esta anterioridad mencionaba que el uso tópico del roflumilast permitía el tratamiento de dermatosis (pág 9 línea 47).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es La necesidad de preparaciones de uso tópico que contengan roflumilast

D3 describe composiciones que contienen inhibidores PDE IV en donde como solvente, formador de geles y solubilizante se menciona el polietilenglicol (columna 4 líneas 51-55), D3 tambien menciona el uso de polimeros de alto peso molecular como polietilenglicol como vehículos sólidos de los inhibidores PDE IV. Igualmente, D3 divulga el uso de parafina como otro aditivo de la formulación (Col. 5, línea 5)

En consecuencia para un experto medio en la materia seria muy sencillo elaborar las composiciones tópicas que contienen roflumilast, como lo sugiere D1, utilizando los excipientes que divulga D3 que enseña composiciones tópicas que contienen inhibidores PDE IV polietilenglicol y parafina. Así las preparaciones de las reivindicaciones 1 a 11 carecen de Nivel Inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	ES2176252	1 a 11	Nivel Inventivo
D3	US5,891,904	1 a 11	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta un nuevo capitulo reivindicatorio contenido en los folios

115 a 117, luego del estudio de este documento, esta oficina establece que el mismo no amplía la materia divulgada en la solicitud original y por lo tanto es aceptado para el estudio de patentabilidad.

El solicitante presenta un nuevo título para la solicitud: "Una Preparación Farmacéutica Que Comprende N-(3,5-dicloropirid-4-Il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (Roflumilast) o una sal del mismo".

El solicitante argumenta que D1 enseña que con relación a trastornos respiratorios, la aplicación se lleva a cabo mediante la inhalación, lo cual difiere de lo que ahora se reivindica. Esta oficina remite al solicitante a la página 8 líneas 50 a 65 en donde se divulgan todos los usos terapéuticos de los inhibidores PDE 4 que van desde enfermedades respiratorias hasta dermatosis o enfermedades gastro-intestinales; igualmente D1 establece en la página 9 línea 40 que para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, "los compuestos se aplican con preferencia también por inhalación", esta expresión deja abierta la posibilidad de que el activo se administre por otras vías, y no exclusivamente la inhaladora, además de acuerdo con los resultados presentados por el solicitante, si bien las composiciones ensayadas presentan absorción tópica del roflumilast, también se evidencia que la inferioridad de esta vía para el tratamiento sistémico frente a otras vías como la oral con la que se logra una Cmax 1.8 veces superior a la de la vía tópica, por lo tanto el tratamiento sistémico de enfermedades respiratorias es mucho más efectivo con el uso de otras vías de administración como la oral el comparación con la tópica. Finalmente D1 contempla la preparación de medicamentos por vía tópica por cuanto no existe la diferencia que argumenta el solicitante.

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

26 JUN. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1482	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-------------------------------------	--