

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056870- -00012-0000

Fecha: 2014-04-11 16:45:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Apudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Fieheona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 12-056.870

**Solicitud de Patente de Invención titulada: "TERAPIA DE COMBINACIÓN
USANDO UN AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA 3 Y UN
AGENTE ANTIMUSCARÍNICO"**

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2012/000035

RESPUESTA AL OFICIO No. 289 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 03,
DE FECHA 21 DE ENERO DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 23 de noviembre de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- la estructura del agonista β 3-AR de la Reivindicación 1 se limitó a los compuestos 12 y 14;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- el antagonista muscarínico de la Reivindicación 1 ahora es tolterodina u oxibutinina, de acuerdo con la antigua Reivindicación 5;
- se eliminaron las Reivindicaciones 4 a 6, 9, 10 a 12 y 14 a 17;
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7, 8, 13, 18 y 19, respectivamente;
- en la nueva Reivindicación 2 se corrigió un error tipográfico en la proporción por peso del agonista β 3-AR y el agente antimuscarínico, pues antes correspondía a 300:1 a 1:1, cuando debía ser 300:1 a 1:10. Lo anterior encuentra soporte en la Reivindicación 7 original.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 no es clara porque las estructuras del folio 4 no son claras y están incompletas;
- las Reivindicaciones 2, 3, 10 y 15 definen un agente muscarínico por la proporción M_2/M_3 , lo cual corresponde a un resultado a alcanzar y no se caracterizan estructuralmente;
- las Reivindicaciones 4 y 12 hacen referencia a un código particular utilizado para un fármaco antimuscarínico y un agonista β 3-AR lo cual es ambigüo, por lo que el Examinador sugiere utilizar la nomenclatura IUPAC o la estructura de los mismos;
- la Reivindicación 19 reclama un resultado a alcanzar, ya que hacen referencia a la liberación del agente muscarínico, sin definir los elementos estructurales de la combinación;
- la proporción por peso entre el agonista β 3-AR y el agente antimuscarínico de las Reivindicaciones 7 y 8 no están soportadas en el Capítulo Descriptivo, ya que allí solo se hace referencia a proporciones 1:1 hasta 40:1;
- las Reivindicaciones 14 a 16 reclaman la misma materia que las Reivindicación 1 a 4.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que el Capítulo Descriptivo únicamente demuestra el efecto sinérgico para las combinaciones donde el agonista β 3-AR corresponde a los Compuestos 12, 14 y al compuesto CI.316243, y donde los agentes muscarínicos son tolterodina, darifenacina y oxibutinina. Es decir, los efectos sinérgicos de las combinaciones reclamadas no tiene soporte para los agonistas β 3-AR o los agentes muscarínicos diferentes a los que se ilustran en los Ejemplos. Finalmente, el Capítulo Descriptivo únicamente soporta combinaciones que incluyen CI.316243 (agonista β 3-AR), metoctramina (antagonista selectivo M_2) y darifenacina (agente antimuscarínico).

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. En particular, las Reivindicaciones 4 a 6, 9, 10 a 12 y 14 a 17 se eliminaron, y en la combinación farmacéutica de la Reivindicación 1 ahora comprende un agonista β 3-AR que se selecciona entre los Compuestos 12 y 14, y el agente antimuscarínico es tolterodina u oxibutinina.

i) Ahora bien, respecto a las objeciones del Examinador sobre la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 19), me permito llamar su atención sobre el hecho que el Manual Andino de Patentes (MAP) que respecto a los resultados a alcanzar establece lo siguiente:

“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en las reivindicaciones pero **siempre** acompañado de las características técnicas que definen la invención”¹ (mi subrayado).

De hecho, en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC se realiza la misma definición para los resultados a alcanzar citada anteriormente,²

En este sentido, la nueva Reivindicación 8 al ser dependiente reclama una característica adicional (resultado a alcanzar) de la combinación farmacéutica de la Reivindicación 1. Dicha Reivindicación 1 presenta las características técnicas y estructurales esenciales de la invención. Así las cosas, y aplicando lo establecido por el MAP y el Instructivo de la SIC, la Reivindicación 1, de la que depende la Reivindicación 8 objetada, define completamente la invención mediante

¹ Manual Andino de patentes. WIPO, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, Sección 4.6.6. 2004.

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.8 (http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

sus características técnicas por lo que podría incluir resultados a alcanzar, ya que al estar definida la invención y su alcance, no se define el problema técnico a resolver y el alcance de la misma no incluye la invención y las posibles alternativas que lleguen al resultado reivindicado. Es decir, la nueva Reivindicación 8 cumple con los principios establecidos en el MAP y el Instructivo de la SIC.

ii) Adicionalmente, y respecto a las Reivindicaciones 2 y 3, me permito recordarle al Examinador que el Instructivo de la SIC establece que *“las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. No definen la invención pero explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales”*³. Dicho Instructivo de la SIC también establece que *“la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente”*⁴ (mi subrayado, mi negrilla).

Si aplicamos los lineamientos mencionados a las Reivindicaciones 2 y 3 del Capítulo Reivindicatorio Modificado, tenemos que dichas reivindicaciones establecen características técnicas funcionales de los antimuscarínicos de la Reivindicación 1, de la cual dependen. Así, y teniendo en cuenta que las reivindicaciones dependientes contienen todas las características de la reivindicación independiente, las Reivindicaciones 2 y 3 no afectan la claridad de las reivindicaciones porque se refieren únicamente a los antimuscarínicos de la Reivindicación 1 que están caracterizados estructuralmente (tolterodina u oxibutinina).

iii) Finalmente, y respecto a las objeciones frente a las nuevas Reivindicaciones 4 y 5 (antiguas Reivindicaciones 7 y 8) y a la falta de soporte en el Capítulo Descriptivo para la materia que allí se pretende proteger, me permito recordarle al Examinador que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, de manera que comprenda cualquier materialización de la invención, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Adicionalmente, vale la pena resaltar que la

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4. Página 40. (http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf).

⁴ Ibídem. Sección 2.6.4.2. Página 37.

función de las reivindicaciones dependientes es especificar elementos estructurales de la reivindicación independiente, como lo establece el Instructivo de la SIC⁵. Así, en este caso la Reivindicación 1 contempla la presencia de cualquiera de los dos agentes (agonista β 3-AR y agente antimuscarínico) en cualquier proporción, y las Reivindicaciones 4 y 5 (dependientes de la Reivindicación 1) simplemente especifican dicha proporción, sin que ésta deba limitarse únicamente a los ejemplos.

iv) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no cumple con los requisitos de unidad de invención, en tanto considera que existen cuatro grupos inventivos:

- Primer Grupo Inventivo: Combinación farmacéutica que comprende un agonista del receptor adrenérgico beta 3 seleccionado de la Tabla 3 y un agente antimuscarínico.
- Segundo Grupo Inventivo: Combinación farmacéutica que comprende el agonista del receptor adrenérgico beta 3 CL 316243 (fórmula III) y un agente antimuscarínico.
- Tercer Grupo Inventivo: Combinación farmacéutica que comprende un agonista del receptor adrenérgico beta 3 seleccionado de la Tabla 3, un agente antimuscarínico y un antagonista M₂.
- Cuarto Grupo Inventivo: Combinación farmacéutica que comprende el agonista del receptor adrenérgico beta 3 CL 316243 (fórmula III), un agente antimuscarínico y un antagonista M₂.

b- Considero respetuosamente que la objeción ha sido superada en tanto que, como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, el alcance de la presente invención fue limitado drásticamente en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Así, los agonistas del receptor adrenérgico beta 3 de la combinación reivindicada corresponden únicamente a los compuestos 12 y 14, y los agentes antimuscarínicos son únicamente tolterodina u oxibutinina.

⁵ Ibídem.

Finalmente, la combinación de la invención comprende opcionalmente un antagonista M₂ selectivo.

En este sentido, la presente invención reclama un único concepto inventivo que corresponde a una combinación farmacéutica que contiene un agonista β 3-AR, seleccionado entre los Compuestos 12 y 14, un agente antimuscarínico que es tolterodina u oxibutinina, y opcionalmente un antagonista M₂ selectivo. Lo anterior está en concordancia con lo estipulado por el MAP, que establece que en solicitud de patente se puede reivindicar una sola invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí por un único concepto inventivo, en donde dicho concepto inventivo único que relaciona las invenciones debe ser técnico y cumplir por sí mismo los requisitos de novedad y nivel inventivo⁶. En el presente caso, dicho único concepto inventivo corresponde a la combinación entre un agonista β 3-AR y un agente antimuscarínico específicos, donde de manera opcional, se puede incluir en la combinación un antagonista M₂ selectivo.

4. a- El Examinador señala que las patentes US2005/261328 (D1) y US2004/122014 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

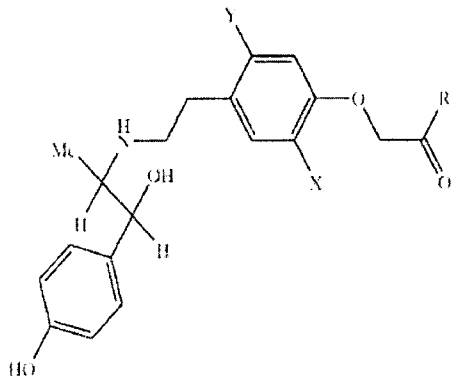
El Examinador argumenta que D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva tanto de un agente antimuscarínico como de un agonista β 3-AR (página 2, párrafo [0019]). Adicionalmente, D2 divulga combinaciones de antagonistas M₂ selectivos (página 1, párrafos [0009-0010], agonistas β 3-AR y antagonistas del receptor muscarínico, entre otros (página 21, párrafo [0259]).

Adicionalmente, el Examinador anota que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 es la presencia de un antagonista M₂, y que la diferencia entre la presente invención y D2 es el derivado de heterociclil-metilcarbozamida activo como agonista β 3-AR. Lo anterior, habría guiado a la persona medianamente versada en la materia a incluir los antagonistas M₂ divulgados en D2 en las combinaciones divulgadas en D1, manteniendo una proporción en peso de agonistas β 3-AR y agente antimuscarínico de 2:1 a 40:1, con la expectativa de obtener un efecto sinérgico.

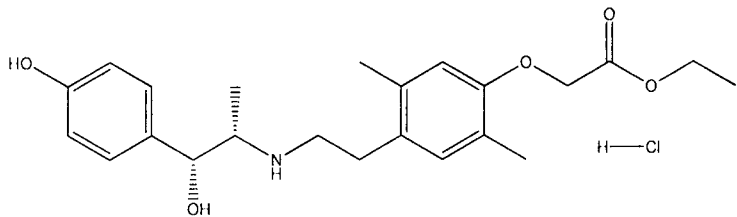
b- En primer lugar, y como lo mencioné en el punto anterior, la presente invención reclama una combinación farmacéutica que contiene un agonista β 3-AR, seleccionado entre los Compuestos 12 y 14, un agente antimuscarínico que es tolterodina u oxibutinina, y opcionalmente un antagonista M₂ selectivo.

⁶ Manual Andino de patentes. WIPO, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, Sección 8.1. 2004.

i) Ahora bien, D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden. a) por lo menos un agente antimuscarínico y b) por lo menos un agonista β 3-AR. En D1 se establece que los agentes antimuscarínicos preferidos son tolterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacin, darifenacin, trospio y fesoterodina, y los agonistas β 3-AR son tanto el compuesto Cl.316243, entre otros, como compuestos cuya estructura general es:



Sin embargo, los **Ejemplos** de D1 ilustran composiciones farmacéuticas que son fruto de la combinación de tolterodina, clorhidrato de oxibutinina, cloruro de trospio y clorhidrato de propiverina (como agentes antimuscarínicos), junto con el clorhidrato de 2-(4-(2-(((1R,2S)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propan-2-il)amino)etil)-2,5-dimetilfenoxi)acetato de etilo:

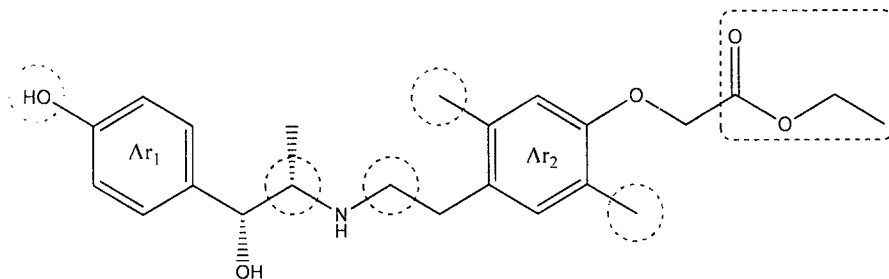


En este punto es importante señalar que aunque D1 sí enseña de manera general combinaciones entre al menos un agonista β 3-AR y un agente antimuscarínico, dicho documento **NO** enseña que es la relación de selectividad sobre los receptores M_2/M_3 del agente antimuscarínico, la cual es esencial para obtener un efecto sinérgico, en lugar de un simple efecto aditivo. De hecho, y como lo resalto más adelante, cuando se combina un agente antimuscarínico que tiene una relación de selectividad sobre los receptores M_2/M_3 particular, su combinación con un agonista β 3-AR es simplemente aditiva, más no sinérgica.

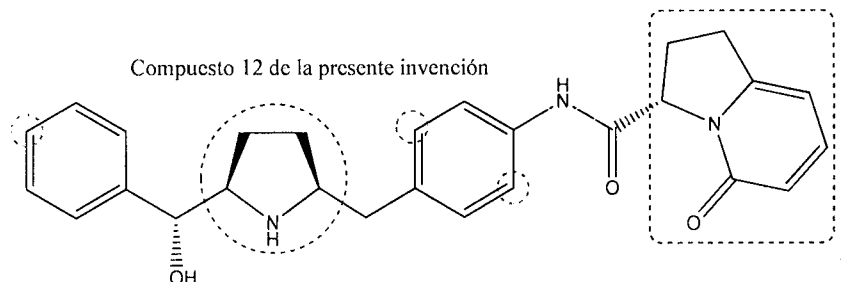
La principal diferencia entre D1 y la presente invención, es que los agonistas β 3-AR que se utilizan en las combinaciones de D1 son **estructuralmente diferentes** a los agonistas de la presente invención. A continuación me permito ilustrar dichas diferencias utilizando en la comparación el agonista β 3-AR ilustrado en los ejemplos de D1 y el Compuesto 12 que se usa en la combinación de la presente invención:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



(Compuesto de D1)



Compuesto 12 de la presente invención

7

A. Los grupos señalados en **ROJO** corresponden a diferencias en sustituyentes aromáticos que a) no se encuentran en la presente solicitud y b) que son grupos activadores de los anillos aromáticos, por lo que sus propiedades también cambian en cuanto a reactividad, estabilidad, polarización y posibilidad de interacciones no covalentes (Van der Waals y fuerzas de dispersión de London, interacciones tipo π - π , ion-dipolo inducido, dipolo inducido-dipolo inducido, etc). Es decir, el agonista β 3-AR de D1 está sustituido por dos grupos metilo en el anillo fenilo central y un grupo hidroxilo en el fenilo terminal, los cuales no se encuentran en ninguno de los agonistas de la presente combinación.

B. Los grupos señalados en **AZUL** corresponden a diferencias tanto en estereoquímica del sustituyente como en cuanto al grupo funcional que lo caracteriza, en este caso no sólo resulta evidente la diferencia de estereoquímica del grupo metilo sino adicionalmente la ausencia del ciclo (2S,5R)-pirrolidina en los agonistas de la presente invención;

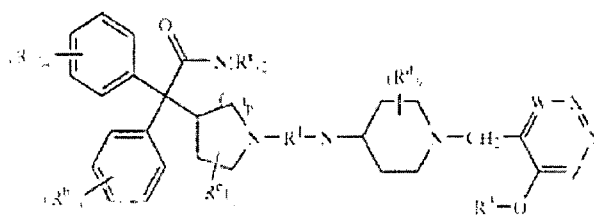
C. Los grupos señalados en **VERDE** muestran que el agonista de D1 contiene un grupo éter mientras que los agonistas de la presente invención en la misma posición contienen un grupo amida, ambos grupos funcionales tienen propiedades diferentes en cuanto a sus efectos tanto sobre el anillo aromático Ar₂, como sobre su reactividad y estabilidad en diferentes medios, basicidad, posibilidad de hidrólisis y formación de puentes de hidrógeno vía nitrógeno de la amida u oxígeno del grupo carbonilo;

⁷ Me permito llamar la atención del Examinador que la molécula 12 de la presente invención fue invertida verticalmente (junto con su estereoquímica) para efectos demostrativos y comparativos con el arte previo.

D. El grupo éster señalado en **NEGRO** para el agonista ilustrado en D1 resulta completamente diferente al grupo 2,3-dihidroindolizin-5(1*H*)-ona del Compuesto 12, o el grupo 7,8-dihidropirrol[1,2-*a*]pirimidin-4(6*H*)ona del Compuesto 14, tanto por efectos estéricos debido a la voluminosidad de dicho grupo, como a sus propiedades geométricas (ya que el heterociclo de 6 miembros es plano), como al tipo de interacciones que éste puede tener. Adicionalmente, este grupo no puede ser hidrolizado ni saponificado en esta posición específicamente.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos técnicos, resulta evidente que ambos principios activos (agonistas β 3-AR), tanto en D1 como en la presente invención, son completamente diferentes en términos estructurales, por lo que dichos compuestos de D1 **no** podrían conducir a una persona medianamente versada en la materia a realizar una combinación de agonistas β 3-AR **completamente diferentes estructuralmente, con alguna expectativa de que exista un efecto sinérgico**, como ocurre con la presente invención. De hecho, y sabiendo que la sinergia no es un efecto farmacológico predecible, nada en el arte previo (D1) le habría permitido a dicha persona prever que al cambiar estructuralmente el agonista β 3-AR siquiera se obtendría un efecto aditivo, y mucho menos un sinérgico como se demuestra en el Capítulo Descriptivo para la presente invención.

ii) De otra parte, D2 **NO** divulga combinaciones de antagonistas M_2 selectivos (página 1, párrafos [0009-0010], agonistas β 3-AR y antagonistas del receptor muscarínico, entre otros (página 21, párrafo [0259]) como erróneamente lo señala el Examinador. De hecho, D2 divulga derivados de 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina sustituidas que son útiles como antagonistas de los receptores muscarínicos y los cuales presentan la siguiente estructura:



Estos compuestos son estructuralmente diferentes de tolterodina y oxibutinina.

A lo sumo, la única referencia en D2 de una combinación ocurre en el párrafo [0259] donde se menciona que los derivados de 4-amino-1-(piridilmetil)piperidina pueden ser administrados con otros agentes como agonistas del receptor adrenérgico β 2, agentes anti-inflamatorios, agonistas

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

del receptor adrenérgico β_3 (β_3 -AR), otros antagonistas de los receptores muscarínicos, agentes anti-infecciosos y agentes anti-histamínicos. De hecho, los Ejemplos de D2 ilustran la síntesis de varios de los intermediarios y 117 compuestos, junto con sus ensayos farmacológicos. Sin embargo, ninguno de los Ejemplos de dicho documento ilustra una combinación con otro agente, mucho menos un agonista β_3 -AR u otro agente antimuscarínico.

Es decir, D2 ni siquiera corresponde a un documento cercano a la presente invención puesto que ninguna enseñanza allí descrita, por sí sola o en combinación con otras enseñanzas, llevaría a la persona medianamente versada la presente invención.

iii) Con base en todo lo previamente explicado, la persona medianamente versada en la materia **NO** se habría visto guiada por D1 y D2 para combinar los compuestos específicos de la Reivindicación 1 (Compuestos 12 y 14) con tolterodina u oxibutinina (agente antimuscarínico), con alguna expectativa de obtener un efecto sinérgico. Más aún, dicha persona no hubiera podido predecir que el efecto sinérgico está relacionado con la selectividad del antimuscarínico por los receptores M_2 y M_3 , y menos determinar que dicha selectividad (en términos de proporción M_2/M_3) debe encontrarse en un rango definido, ni tampoco a utilizar un segundo antagonista selectivo de M_2 cuando dicha proporción se encontrase por fuera de este rango específico.

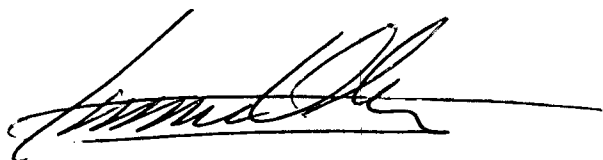
De hecho, en este punto me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo. En particular, el Ejemplo 3 muestra la combinación entre el Compuesto 12 (agonista β_3 -AR) y tolterodina o darifenacina, en donde la primera combinación, que está dentro del alcance de la presente invención, proporcionó efecto sinérgico y la segunda combinación proporcionó un efecto sub-aditivo (no sinérgico). Adicionalmente, el Ejemplo 8 demostró que las combinaciones del Compuesto 14 (agonista β_3 -AR) y tolterodina muestran efectos sinérgicos cuando se compara con la monoterapia. Finalmente, como se explica en el Ejemplo 2, los agentes antimuscarínicos tolterodina y oxibutinina presentan una proporción $M_2/M_3 < 40$, y ambos proporcionan efectos sinérgicos al combinarse con agonistas β_3 -AR, mientras que la combinación con darifenacina, un antimuscarínico que presenta una proporción $M_2/M_3 > 40$ (alrededor de 50), **no** proporciona tales efectos sinérgicos.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los

documentos.⁸ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁹. En el presente caso, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos permite prever con expectativa de éxito razonable los efectos sinérgicos inesperados que se evidencian en los ejemplos, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

⁸ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1
(<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁹ Ibidem. Sección 10.8.1.

12

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una combinación farmacéutica que comprende:
- a. un agonista $\beta 3$ -AR;
 - b. un agente antimuscarínico que es tolterodina u oxibutinina; y
 - c. un antagonista M_2 selectivo opcional;
- en donde el agonista $\beta 3$ -AR se selecciona entre el grupo que consiste de:

Compuesto #	Estructura
12	
14	

2. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 1, en donde el agente antimuscarínico tiene una relación M_2/M_3 de menos de 40.
3. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 21, en donde el agente antimuscarínico tiene una relación M_2/M_3 de menos de 20.
4. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 1, en donde el agonista $\beta 3$ -AR y el agente antimuscarínico se encuentran en una proporción por peso de 300:1 a 1:10.
5. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 1, en donde el agente antimuscarínico es tolterodina y donde el agonista $\beta 3$ -AR y tolterodina se encuentran en una proporción por peso de 300:1 a 1:1.
6. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 1, en donde el agonista $\beta 3$ -AR, el agente antimuscarínico y el antagonista M_2 selectivo opcional se administran por vía oral.
7. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 1, donde la combinación es un comprimido o una cápsula para administración oral.

8. La combinación farmacéutica de la Reivindicación 1, donde dicha combinación proporciona una liberación controlada del agente antimuscarínico.
