

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COL

Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 700 4814  
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director

**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-121209- -00014-0000

Fecha: 2012-04-18 11:28:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.121.209  
Asunto : Solicitud de Patente para:  
**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES  
ANTIMUSCARÍNICOS Y CORTICOSTEROIDES**  
Solicitante : **ALMIRALL, S.A.**  
Fecha de Solicitud : 30 de Noviembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 19453 notificado por fijación en lista del 15 de Diciembre de 2011.

2. Mediante memorial radicado el 24 de Febrero de 2012, solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 19453.

3. Mediante el Oficio No. 19453 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

4. **De la solicitud de patente**

El Examinador considera que el término "corticosteroide" usado en la reivindicación 1 es muy amplio, toda vez que este puede comprender compuestos que no se encuentran propiamente revelados en la descripción.

**5. Nivel Inventivo**

Para la evaluación de este requisito, el Examinador ha citado las anterioridades D1 y D4, correspondiente a los documentos WO 01/04118: "*Nuevos derivados de quinuclidina y composiciones medicinales que los contienen*" y WO 03/000241: "*Nuevas composiciones farmacéuticas basadas en agentes anticolinérgicos, corticoesteroides y betamiméticos*".

De esta manera, el Examinador afirma que proveer composiciones de acuerdo a la presente solicitud representa una derivación del estado de la técnica, toda vez que una persona versada en la materia tomaría los corticosteroides especificados en D4 y los aplicaría en las composiciones de D1, alcanzando así las composiciones reclamadas con la expectativa que estas también presenten buenas características contra COPD. Basándose en lo anterior, no se puede atribuir altura inventiva al pliego reivindicatorio.

**6. Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

**6.1. Modificación a una Solicitud en Trámite**

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 6 reivindicaciones. En relación con la objeción formulada con respecto a la falta de claridad de la presente solicitud, queda superada respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

Inicialmente se desea poner de presente que el alcance de la presente solicitud ha sido limitado a las combinaciones de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, presente en la forma de una sal que tiene un anión X, siendo este un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente; junto con budesonida o fluticasona como corticosteroide.

Por otro lado, el pliego reivindicatorio presenta la nueva reivindicación 5, la cual especifica una modalidad de la invención en la que el corticosteroide es propionato de fluticasona. El sustento para dicha modalidad preferente puede encontrarse en los dos primeros párrafos de la página 3 de la memoria descriptiva.

De esta manera, las anteriores reivindicaciones 3, 4, 6, 7 y 9 a 10 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. Sin embargo, mi Representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma, y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

Consideramos entonces que las modificaciones arriba mencionadas dan respuesta a las diferentes objeciones formuladas por el Examinador, de manera que las mismas se vean superadas. Solicitamos atentamente tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

**6.2. Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud**

El Examinador cita los documentos D1 y D4 y manifiesta que estos afectan el nivel inventivo de la presente invención, puesto que la combinación de dichos documentos lleva a una persona versada en la materia a obtener las combinaciones descritas en la presente solicitud. A este respecto solicitamos la reconsideración de la objeción, con base en los siguientes argumentos:

La presente solicitud de acuerdo al nuevo pliego reivindicatorio reclama la combinación farmacológica que comprende budesonida o fluticasona como corticosteroide, y una sal de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano (aclidinio). De esta manera y como fue previamente demostrado ante su Despacho, la combinación ahora reclamada genera una respuesta contráctil del anillo traqueal significativamente mayor, lo que representa un efecto benéfico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio, en la medida que se requieren concentraciones o dosis más bajas frente a las requeridas en la monoterapia correspondiente. Esto a su vez se refleja en una disminución de los efectos secundarios asociados con el uso de los corticoides.

La explicación del efecto sorprendente relacionado con la combinación reivindicada puede ser encontrada en las líneas 12 a 19 de la página 15, así como en los ejemplos de formulación 1 y 3.

Por otro lado, el Examinador indica el documento citado D4 enseña la combinaciones de tiotropio como antagonista M3 con corticoides específicos, por lo que la materia reclamada resulta obvia para el experto en la materia. Sin embargo, se desea llamar la atención del Señor Examinador al reporte experimental presentado a ese Despacho como respuesta a la acción oficial No. **00959** del 2011, bajo radicado **No. 06-121209-00011-0000**, en donde se demostró la actividad significativamente mayor de la presente invención frente a la combinación de corticosteroides y tiotropio como antagonista M3.

A pesar de los datos antes presentados, y con el fin de demostrar la superioridad de la combinación específica de budesonida o fluticasona y aclidinio, se presentan a continuación las figuras 3a y 3b como suplemento del reporte experimental previamente presentado ante su Despacho.

Como fue explicado con anterioridad, dicho reporte experimental describe el ensayo clínico llevado a cabo en pacientes a los que se les suministra combinaciones de fluticasona o budesonida, junto con aclidinio y tiotropio, siendo este último el antagonista M3 más popular en el mercado para el tratamiento de enfermedades respiratorias, y el antagonista M3 enseñado en el nuevo documento citado por el Examinador. De esta manera, el estudio calculó el número de inhalaciones requeridas por el paciente, comparado con (a) el número de inhalaciones requeridas durante la monoterapia con los corticosteroides y con (b) el número de inhalaciones requeridas para la combinación de los corticoides con tiotropio, para el tratamiento de ataques agudos relacionados con enfermedades respiratorias. Los resultados del estudio clínico se presentan en las figuras 2, 3a y 3b de dicho reporte. Particularmente las figuras 3a y 3b a continuación, reflejan la reducción calculada con relación al número de inhalaciones diarias requeridas para las diferentes modalidades evaluadas.

Ahora bien, haciendo énfasis en la figura 3a, se puede observar que los pacientes tratados con **aclidinio y fluticasona** presentan una reducción media del número requerido de inhalación para lograr el efecto deseado de 2 (primera columna de la gráfica). Por su parte, la reducción observada para los pacientes tratados con tiotropio y fluticasona resultó insignificante frente a la administración de los corticosteroides en monoterapia (segunda y tercera columna, respectivamente).

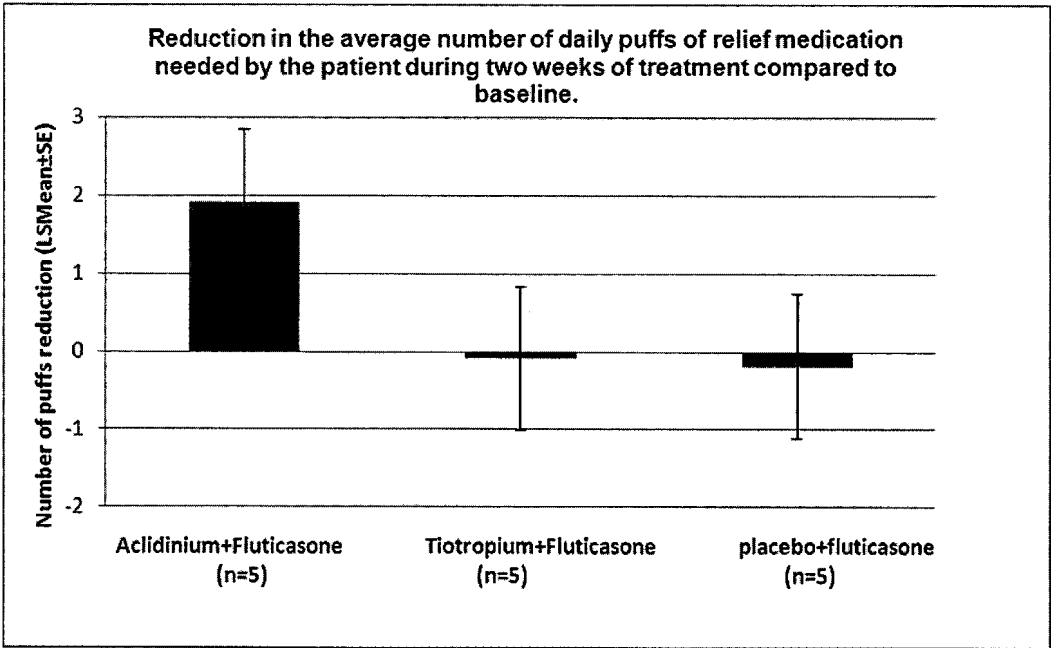


Fig. 3a. Fluticasona

Igualmente, la figura 3b demostró un efecto similar para la combinación de **aclidinio y budesonida**, como se puede observar a continuación:

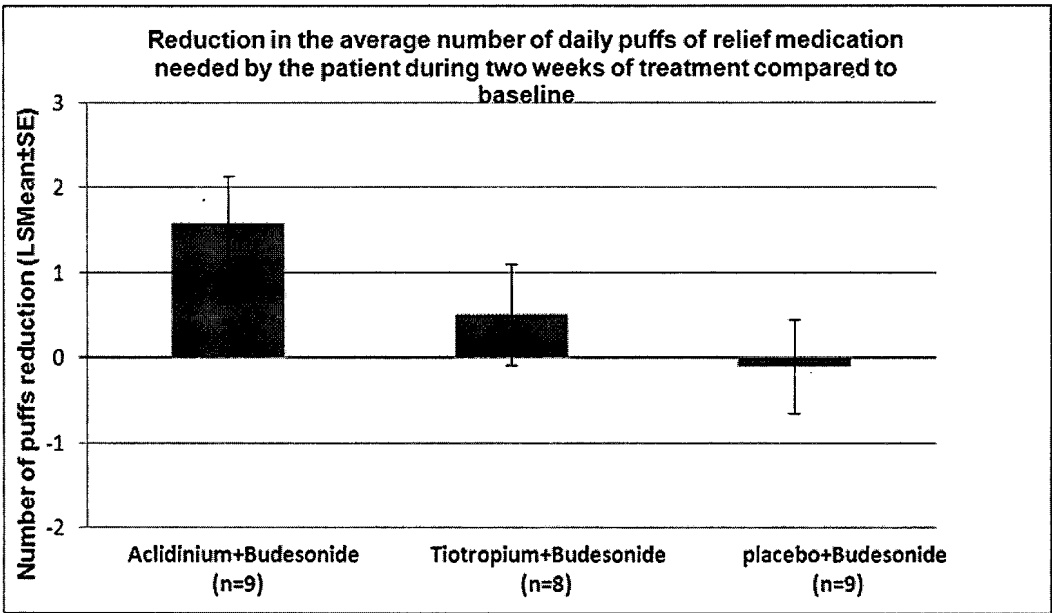


Fig. 2b. Budesonida

Así las cosas, se puede concluir que el efecto superior asociados con las combinaciones de los corticosteroides fluticasona y budesonida con aclidinio resulta superior, no solo frente a los corticosteroides por separado, sino también frente a la combinación de estos con tiotropio como antagonista M3.

La reducción estadística significativa del número requerido de inhalaciones arriba demostrada corresponde a una mejora terapéutica significativa, puesto que el uso de las combinaciones farmacéuticas es un indicativo del control alcanzado sobre la enfermedad respiratoria. Así las cosas, una reducción en el uso de la combinación indica que esta presenta un mejor control sobre los síntomas de las enfermedades respiratorias frente a los corticosteroides por separado, o combinaciones conocidas en el estado del arte.

Con base en lo anterior, es posible concluir que la anterioridad citada D4 no presenta indicio alguno que lleve a un experto en la materia a combinar específicamente la budesonida o la fluticasona con una sal de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano, incluso si dicha anterioridad indica enseña la combinación de ciertos corticosteroides, en la medida que dicho documento no predecía el efecto ventajoso alcanzado **para el tratamiento de enfermedades respiratorias**.

Por otro lado, el Examinador indica como respuesta al memorial radicado con anterioridad que las pruebas previamente presentadas no demuestran un efecto aditivo para la combinación de aclidinio y budesonida. No obstante, debe ponerse de presente que el efecto aditivo para dicha combinación no es relevante para las ventajas ofrecidas por la materia reclamada, en la medida que el aclidinio es un antagonista M3, y por lo tanto tiene un mecanismo de acción completamente diferente al de los corticosteroides. Específicamente, y como es del conocimiento de una persona conocedora de enfermedades respiratorias y los compuestos farmacéuticos para su tratamiento, el aclidinio presenta un efecto broncodilatador, mientras que los corticosteroides corresponden a agentes anti-inflamatorios, sin inducir la broncodilatación en el paciente. Por lo tanto, una persona versada en la materia no esperaría un efecto aditivo por la combinación de estas dos clases de fármacos.

Por lo tanto, no sería de esperarse que los antagonistas M3 muestren una actividad significativa en el ensayo de respuesta contráctil utilizado en los ejemplos y en los anexos 1 y 2. Como prueba de lo anterior, y como ya fue demostrado, la presencia del tiotropio tiene actividad insignificante a este respecto. Igualmente, las pruebas también demostraron que el S-aclidinio (ejemplo 85 de D1) también mostró una actividad contráctil insignificante.

Contrario a lo anterior, el aclidinio en la combinación reclamada logró una inhibición significativa de la respuesta contráctil, como se ve en el anexo 1. Esto es sorprendente y no es una propiedad inherente de todos los compuestos descritos en D1. Lo anterior, por cuanto el ejemplo 85 de D1, no muestra ninguna inhibición de la respuesta, como fue comentado anteriormente.

En vista de lo anterior, se considera que D1 y D4 tomados por separado o en combinación resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia la combinación farmacéutica de la presente solicitud, ya que dichas anterioridades no dan indicios suficientes sobre la forma cómo se solucionó dicho problema técnico.

Así las cosas, se considera que las anterioridades citadas por el Examinador no pueden ser consideradas como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo.

### **Conclusiones**

Finalmente, puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una explicación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

# CAVELIER

ABOGADOS

## 7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,

*Luiz Clemencia de Páez*  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

en  
COLO-17153-845-003-1  
COLO-06753-845-006-4  
COLO-11194-841-014-2  
LLG\LLG\ID-215100\WPC17153  
No. M-2012-215100\LLG



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1

**SOLICITUD DE:**  
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

**SOLICITANTE**

**Nombre:** ALMIRALL, S.A.  
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.  
**Dirección:** Ronda del General Mitre 151,  
08022 Barcelona,  
España  
**Domicilio:** Barcelona,  
España  
**Teléfono:** 347 36 11      **Fax:** 211 86 50  
**E-mail:** [clientes@cavelier.com](mailto:clientes@cavelier.com)

**IDENTIFICACION**  

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Número: \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE O APODERADO**

**Nombre:** Luz Clemencia de PAEZ  
**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35  
**Teléfono:** 347 36 11      **Fax:** 217 92 11  
**E-mail:** [cavelier@cavelier.com](mailto:cavelier@cavelier.com)

**IDENTIFICACION**  

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

**Número de expediente:** 06.121.209

5

**Descripción de la corrección o modificación solicitada:**  
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

**Comprobante de pago No.** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

7

**Anexos**  
☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.  
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.  
☐ Poderes, si fuere el caso  
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.  
☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

|     |                               |                            |                                          |
|-----|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| 8   | NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ | FIRMA: Luz Clemencia Sobez | C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555 |
| LLG |                               |                            |                                          |

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (a) un corticosteroide, que es budesonida o fluticasona; y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente.
2. Una combinación de conformidad con la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor muscarínico M3 (b) es bromuro de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
3. La combinación de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde el corticosteroide es budesonida.
4. La combinación de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde el corticosteroide es fluticasona.
5. La combinación de conformidad con la reivindicación 4, en donde el corticosteroide es propionato de fluticasona.
6. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los ingredientes activos (a) y (b) forman parte de una composición farmacéutica simple.