

CAVELIER

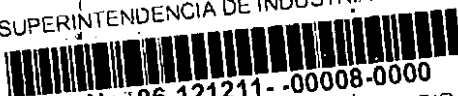
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-121211- -00008-0000

Fecha: 2010-12-24 11:52:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Réferencia : Expediente No. 06121211
Asunto : Solicitud de patente para: **COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE PDE4 Y UN ANTAGONISTA DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 EL CUAL ES 3(R)-(2-HIDROXI-2,2-DITIEN-2-ILACETOXI)-1-(3-FENOXIPROPIL)-1-AZONIABICICLO [2.2.2]OCTANO**
Solicitante : LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Clase : A61K 031/137, A61K 031/167, A61K 031/434, A61K 045/000
Fecha solicitud : 30 de noviembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **10501** notificado por fijación en lista del 20 de agosto de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 08 de Noviembre de 2010 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **10501**.

3. Mediante oficio No. **10501** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

Menciona el Examinador que el término 'inhibidor de PDE4' no es claro. De otro lado menciona que la reivindicación 2 (que en realidad corresponde a la reivindicación 3), hace referencia a inhibidores de PDE4 que se encuentran definidos mediante números o marcas comerciales, los cuales deber ser modificados para especificar los nombres de los compuestos.

Finalmente indica que las reivindicaciones 8 y 9 no se encuentran soportadas en la descripción.

3.2 Novedad

El Examinador cita nuevamente el documento D1: WO 01/04118 considerando que todavía afecta la novedad de la presente solicitud, al divulgar una composición que comprende un inhibidor de PDE4 y un antagonista de los receptores muscarínicos M3, correspondiente al 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octanó.

4. Respuesta a las objeciones

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

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Así con el fin de diferenciar mejor la presente invención frente al estado de la técnica, se ha modificado la reivindicación 1 de la siguiente manera (el texto subrayado corresponde al texto adicionado):

1.Una combinación apropiada para administración tópica en el pulmón, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 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 y en la cual la proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1

En el preámbulo de la reivindicación 1 se aclara que la combinación es apropiada para administración tópica en el pulmón y en la parte caracterizadora la proporción en peso, basado en el contenido de la descripción, página 14, quinto párrafo.

Adicionalmente y siguiendo las observaciones del Examinador, se han modificado las reivindicaciones 3 a 6 para indicar las denominaciones químicas de cada uno de los inhibidores de PDE4, las cuales resultan suficientemente claras para la persona medianamente versada en la materia. De cualquier manera, se han dejado algunos nombres entre paréntesis para mejor referencia del lector y en vista del contenido de la descripción.

Sin embargo, deseamos poner de presente que los compuestos CC-1088 (Celgene) y ONO-6126 (ONO) no han sido modificados por denominaciones químicas, toda vez que todavía no han sido incluidos en el "Chemical Abstracts Registry".

El solicitante desea manifestar que en caso de que el Examinador lo considere necesario, será posible cambiar las denominaciones químicas de dichos compuestos una vez estén disponibles. Adicionalmente es relevante mencionar que los códigos de los compuestos en el campo farmacéutico que se refieren a un compuesto específico no varían con el tiempo, existiendo una regulación a este respecto y evitando el peligro que puede implicar el cambio del código para una entidad química específica.

Finalmente, se han eliminado las reivindicaciones 7 a 9.

4.1.1 Claridad del término "inhibidor de PDE4"

El Examinador ha objetado el empleo del término "inhibidor de PDE4" en la reivindicación 1. Sin embargo, nos apartamos de la opinión del Examinador cuando considera que éste no resulta claro y solicitamos atentamente la reconsideración de dicha objeción basado en la siguiente información:

El término "inhibidor de PDE4" es una abreviación de "inhibidor de la fosfodiesterasa IV" y se refiere a un compuesto que logra la inhibición de la enzima fosfodiesterasa IV. Este término resulta entonces estándar en el arte y denota una categoría ya conocida de medicamentos. Esto es evidente a partir de los siguientes documentos:

1. Tavakkoli *et al* (D2): referencia inhibidores de la fosfodiesterasa IV en la página 4, segunda columna, último párrafo. El término es claramente empleado en este documento como un término del estado del arte. Picamilast y CDP-840 son mencionados como ejemplos específicos de medicamentos en esta clase. Teofilina también es mencionado como un inhibidor de la fosfodiesterasa en la página 3, columna 2, párrafo 3.

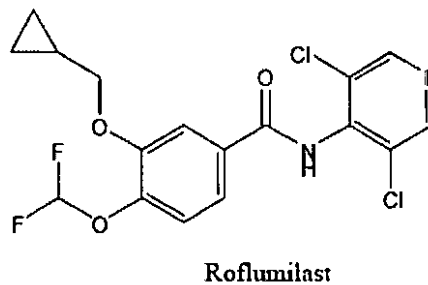
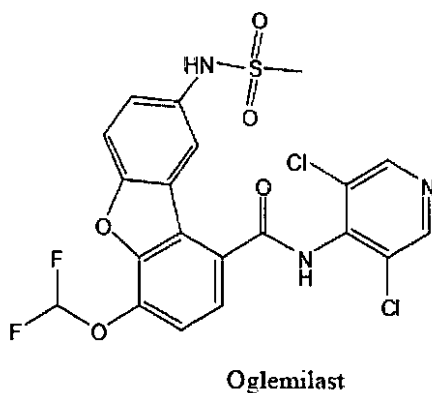
2. Teixeira *et al.* (D3): menciona la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa IV como medicamentos anti-inflamatorios. La tabla 2 en las páginas 166 y 167 incluye un número de medicamentos de esta clase, en particular rolipram, CP80633, CDP840, RP73401, zardaverine, Ro20-1724, RP73401, ORG20241, CP77059, BRL61063 y denbufilina.
3. F K Cheng (D4) también hace referencia a esta clase de medicamentos, para el uso en el tratamiento de desórdenes de las vías respiratorias. La tabla 1 en la página 111 lista 17 medicamentos conocidos en esta categoría, es decir, cilomilast, roflumilast, BAY-19-8004, CI-1044, 7-metoxibenzofuran-4-carboxamida, C-3885, arofilina, T-2585, YM-976, derivado de ftalazinc (compuesto 11), V-11294A, KW-4490, cipamfilina, misopram, CC-7075, CC-7085 y piclamilast.
4. Gibson *et al.* (D5) comprende una serie de experimentos empleados para determinar el perfil inhibitor de un medicamento específico en contra de las enzimas fosfodiesterasas (PDE). Los puntos específicos son:
 - (a) Las pruebas PDE se presentan como técnicas de rutina (ver ejemplo de la página 40, col 2, para 2, en donde un artículo de 1971 es citado), y un farmacéutico medianamente versado en la materia podría entonces determinar fácilmente los compuestos activos en contra de PDE4
 - (b) Este documento se refiere a comparaciones realizadas con "el inhibidor PDE4 clásico rolipram" (página 41, col 1, para 5), confirmando así que los inhibidores de PDE4 son conocidos para el farmacéutico medianamente versado en la materia

Los anteriores documentos claramente establecen que el término "inhibidor de PDE4" es conocido y resulta claro para el farmacéutico medianamente versado en la materia, relacionándose con una categoría ampliamente conocida de medicamentos, los cuales además poseen un rol claro establecido en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Por lo tanto, se considera apropiado emplear la referencia "inhibidor de PDE4" en la reivindicación 1.

De otro lado, el Examinador expresa la duda de si los resultados enseñados en la presente solicitud se lograrían con todos los inhibidores de PDE4. En este sentido, se desea manifestar que de acuerdo con la práctica en nuestro país y de otros países, no se requiere ejemplificar cada producto que cae dentro del alcance de las reivindicaciones. Por el contrario,

se considera necesario proveer suficientes resultados que permitan predecir razonablemente que todos los productos tendrán la actividad mencionada.

En el presente caso, resulta muy evidente que los resultados reportados en los reportes experimentales 1 a 3 son suficientes para soportar el alcance de la reivindicación 1, toda vez que los compuestos oglemilast y roflumilast son ampliamente representativos de la clase entera de los inhibidores de PDE4. Las estructuras de dichos compuestos se muestran a continuación, demostrándose sus diferencias estructurales:



Dadas las diferencias estructurales entre los dos inhibidores de PDE4 estudiados, resulta razonable concluir que los resultados ventajosos observados surgen de la actividad fisiológica de estos compuestos al bloquear la enzima fosfodiesterasa IV y no de interacciones químicas con el aclidinio.

Consecuentemente, resulta entonces razonable esperar que la broncodilatación mejorada surge de la combinación de aclidinio con cualquier inhibidor de PDE4. Por lo tanto, consideramos que la reivindicación 1 es clara y se encuentra debidamente soportada en la descripción.

4.1.2 Conclusión

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones presentadas, consideramos que las reivindicaciones cumplen con las disposiciones de la Decisión 486, es decir, que resultan claras, concisas y debidamente soportadas en la descripción. Adicionalmente, se han eliminado las reivindicaciones 8 y 9 objetadas por el Examinador.

Consecuentemente, las objeciones formuladas a este respecto se ven superadas.

4.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

De conformidad con las disposiciones de la Decisión 486 y específicamente los artículos 16 y 18, se considera que:

- una invención resulta novedosa cuando no está comprendida en el arte previo
- una invención resulta inventiva cuando no resulta obvia para la persona medianamente versada en la materia

La presente invención está basada en el efecto técnico sorpresivo encontrado por los inventores, correspondiente a una broncodilatación mejorada que se logra cuando una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE4 y una sal de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (aclidinio) con una proporción en peso de 1:5 a 500:1 es administrada de manera tópica al pulmón.

En primer lugar es relevante poner de presente que el documento D1: WO 01/04118 no revela composiciones farmacéuticas apropiadas para administración tópica en el pulmón y que contienen tanto aclidinio como un inhibidor de PDE4 y mucho menos revela composiciones en las cuales los ingredientes activos se encuentran presentes en una proporción en peso de 1:5 a 500:1.

Tal como puede apreciar el Examinador, una composición farmacéutica apta para la administración tópica en el pulmón debe encontrarse en una forma que pueda entrar fácilmente en los pulmones para luego ser absorbida por medio de las membranas. Por lo tanto, la administración tópica en el pulmón se logra generalmente con la inhalación de una composición de polvo seco, la cual tiene ciertas propiedades físicas (específicamente un tamaño de partícula pequeño) que las hace apropiado para el uso. La única divulgación en D1 de dicho tipo de formulación se muestra en los ejemplos 162 a 164. Estos ejemplos no contienen ni aclidinio ni un inhibidor de PDE4.

Adicionalmente, no existe ninguna divulgación en D1 de una composición farmacéutica que comprende tanto un antagonista de M3 como un inhibidor de PDE4 en una proporción en peso entre 1:5 y 500:1.

Consecuentemente, se considera que la presente invención es novedosa a la luz del documento D1.

De otro lado, también consideramos que la presente invención tiene nivel inventivo con respecto a D1, toda vez que ofrece una ventaja técnica correspondiente a una broncodilatación mejorada y la cual no ha sido revelada o sugerida en dicha anterioridad.

La presente invención claramente señala que la administración al pulmón de una combinación específica de medicamentos, resulta en una actividad significativamente mayor que la que se esperaría de la evaluación de la actividad de las monoterapias respectivas. Esta conclusión se encuentra soportada en los resultados experimentales presentados con la solicitud.

Esta ventaja terapéutica no es revelada ni sugerida en D1. Por lo tanto, no existe apreciación alguna en dicho documento con respecto a una combinación específica de acilidinio con un inhibidor de PDE4 en una proporción en peso de 1:5 a 500:1, para lograr un efecto de broncodilatación mejorada en el pulmón. Consecuentemente, la presente invención también resulta inventiva sobre D1.

4.2.1 Conclusión

En vista de los argumentos presentados, se considera que la presente invención resulta tanto novedosa como inventiva a la luz de las enseñanzas y contenido de D1, por lo que la objeción formulada en este sentido se ve superada.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señora Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-06734-845-008-0
COLO-11194-841-017-5
JMS\JMS\ID-184487\WPCL6734
No. M-2010-184487\JMS



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: **LABORATORIOS 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: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 06.121.211

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presentos nuevos capítulos descriptivo y 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 \$114.000, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☐ Poderes, si fuere el caso

8

NOMBRE: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

FIRMA: LuZ Clemencia De Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

JMS

REIVINDICACIONES

1. Una combinación apropiada para administración tópica en el pulmón caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 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 y en la cual la proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1.

2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende:
 - 3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purine-2,6-diona (teofilina);
 - 1-[(3,4-dietoxifenil)metileno]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina clorhidrato (drotaverine clorhidrato);
 - ácido ciclohexanocarboxílico de cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil] (cilomilast);
 - 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast);
 - 1,3-dibutil-3,7-dihidro-7-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6-diona (denbufilina);
 - 4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona (rolipram);
 - ácido piridincarboxílico de 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2 (tetomilast);
 - 3,7-dihidro-3-propil-1H-purina-2,6-diona (enprofilina);
 - 3-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-1-propil-1H-purina-2,6-diona (arofilina);
 - 8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (cipanfilina);
 - 9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridine (tofimilast);
 - 1-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-O-(aminocarbonil)oxima etanona (filaminast);
 - 3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-metoxi-benzamida (piclamilast);
 - (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina;
 - 5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metil-2-oxazolidinona (mesopram);
 - N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida;
 - β -[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida [CDC-801 (Celgene)];
 - CC-1088 (Celgene);
 - N-[2-(2,4-diclorobenzil)-6-[(metilsulfonil)oxy]-3-benzofuranil]-urea (Lirimilast);
 - ONO-6126 (Ono); N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-il]-acetamida [CC-10004 (Celgene)] ; y

ácido butanóico de 4-[6-acetil-3-[3-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)tio]propoxi]-2-propilfenoxi] [MN-001 (Kyorin), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

4. La combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que comprende:

ácido ciclohexanocarboxílico de cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil] (cilomilast); 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast); 1,3-dibutil-3,7-dihidro-7-(2-oxopropil)-1H-purina-2,6-diona (denbufilina); y ácido piridincarboxílico de 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2 (tetomilast), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5. La combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast);

6. La combinación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el inhibidor de PDE4 es ácido ciclohexanocarboxílico de cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil] (cilomilast).