158

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00009234 00000000 Folios: 22
Fecha (AMD): 2006-01-31 14:03:19
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 412 REPOSIC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ESCOBAR – URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S
Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2306/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.



Re: Expediente No. 00.009.234
Solicitud de patente a nombre de Novartis AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76 of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza *interpongo recurso de reposición* contra la resolución No. 34294 de 21 de diciembre de 2005, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

FUNDAMENTOS DEL RECURSO

1. Como primera medida, mi mandante se permite manifestar a ese despacho que se reafirma en todos y cada uno de los argumentos que hacen parte integrante de la respuesta al oficio de fondo No. 12605 notificado por fijación en lista el día 21 de abril de 2005, presentada ante ese despacho el día 1 de septiembre de 2005.

2. La falsa motivación de la resolución 34294 de 21 de diciembre de 2005

En el caso que nos ocupa, no son claros los motivos técnicos por los cuales el examinador afirma que la presente solicitud no tiene nivel inventivo, ya que las razones que se aducen en la resolución acusada no son más que una trascripción de los mismos argumentos que se habían dado en el segundo examen de fondo, los cuales carecen por completo de una motivación clara y adecuada que permitan establecer de forma técnica que la invención no tiene novedad y que además resulta obvia para un experto en la materia.

Naturalmente, no es jurídicamente correcto ni suficiente limitarse a repetir los mismos argumentos del examen de fondo, para dar por enteramente satisfecho el requisito legal y jurisprudencial de una verdadera y cabal motivación

administrativa que demuestre, fehacientemente, la carencia de novedad y nivel inventivo de la solicitud de patente de mi mandante.

Es un principio jurídico reconocido el de que las decisiones o actos de la administración pública que puedan afectar los derechos de los particulares no son secretos y, además, deben ellos ser susceptibles de impugnación. Mas para que el derecho a impugnar o contradecir a la administración sea realmente efectivo, es indispensable que los actos, decisiones o conceptos emitidos por ésta puedan ser objeto de estudio por los particulares, estudio que, entre otras cosas, debe comprender las razones, fundamentos o motivos circunstanciados que expliquen y den base lógica, científica y jurídica a esos actos, decisiones o conceptos. Es por ello que los artículos 5 de la ley 58 de 1982 y 3 (inciso 8), 35, 59 y 76 (numeral 6) del Código Contencioso Administrativo estatuyen la ineludible obligación de motivar los actos administrativos.

La jurisprudencia y doctrina nacionales han sido enfáticas en señalar la importancia fundamental de la debida motivación de los actos y decisiones de la administración. Veamos algunos ejemplos:

> *"Cuando la ley exige que el acto debe ser motivado, la expresión de las razones justificativas se convierten en un elemento formal, cuya omisión lo hace anulable por expedición en forma irregular. La doctrina y la jurisprudencia, además de la exigencia legal, estiman que la motivación se impone en ciertos casos por el principio de la legalidad de la administración, puesto que de esta manera podrá el juez, al ejercer su control, constatar si el acto se ajusta a la ley o si corresponde a los fines señalados en la misma.*
>
> *Aunque no es fácil definir cuándo un acto debe ser motivado, la doctrina ha sentado ciertas pautas a este respecto. Así ha sostenido que deberá motivarse el acto (...) que está en contradicción con actuaciones o documentos que formen parte del proceso previo a su expedición; el que se expide siguiendo ciertos factores señalados como presupuestos en la ley; en fin, todo el que cree situaciones perjudiciales para el administrado. (...) Finalmente, la motivación, ante todo, debe ser seria, adecuada o suficiente e íntimamente relacionada con la decisión que se pretende, rechazándose así la que se limita a expresar fórmulas de comodín o susceptibles de ser aplicadas a todos los casos. Estas fórmulas se estiman insuficientes y el acto que las presente como justificación, carente de motivación"* (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Segunda, sentencia de 30 de agosto de 1977) (el subrayado es nuestro).
>
> *"En lo que se refiere a los motivos ha expresado la Corporación que la administración no puede actuar caprichosamente, sino que debe hacerlo tomando en consideración las circunstancias de hecho o de derecho que encada caso la determinen a tomar una decisión. (...) Pero también se tiene como un axioma jurídico en nuestro derecho que no basta la existencia de un motivo para justificar el acto administrativo sino que éste debe ser real y serio, adecuado o suficiente e íntimamente relacionado con la decisión, es decir, tener capacidad para justificarlo dentro de la idea de satisfacer el interés general o público, para lo cual se han dado las competencias administrativas. (...) La insuficiencia de los motivos es causal de nulidad del acto administrativo por desviación de poder, en tanto que la no expresión de los motivos cuando a ello hubiere lugar es causal también de*

anulación del acto pero por vicio de forma, es decir, por expedición irregular del mismo " (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, sentencia de 4 de julio de 1984*)* (el subrayado es nuestro).

En el caso que ocupa, es claro que se ha violado de manera flagrante el principio legal, doctrinal y jurisprudencial que ordena la motivación **seria, adecuada, suficiente e íntimamente relacionada con la decisión de la administración**. No aparecen por ninguna parte en la resolución recurrida los fundamentos científicos, claros y detallados; las razones técnicas completas; las circunstancias y los motivos fácticos, específicos y pormenorizados, que impulsaron al autor del acto administrativo impugnado a afirmar que la invención de mi mandante carece de nivel inventivo. ¿En donde están las pruebas que demuestran, de manera fehaciente e irrefutable, que la invención de mi mandante se deriva de los documentos citados en el examen técnico?

Afirmaciones sin sustento, como las contenidas en el acto administrativo aquí cuestionado, no se ajustan a lo que ordenan la ley, la jurisprudencia y la doctrina. Y es que la exposición y demostración seria, circunstanciada, técnica y científicamente adecuada y suficiente de los hechos que fundamentan la decisión de la administración, es tanto más importante y necesaria cuanto que de la realidad objetiva y completa de los hechos invocados por ella depende el ajuste de esa decisión a los principios legales vigentes en materia de altura inventiva. Si los motivos que se aducen por la administración son inadecuados o insuficientes o inexistentes o no se ajustan completamente a la realidad fáctica y científica, es evidente que la decisión es *anulable*; y tan ello es así, que la jurisprudencia colombiana ha denominado *"falsa motivación* " la causal según la cual se anulan los actos administrativos fundados en hechos o razones que no se ajustan a la realidad objetiva.

¿Cómo puede el solicitante de una patente hacer valer sus argumentos, y presentar documentos y pruebas si no conoce los motivos fácticos y técnicos pormenorizados ni las pruebas en que basa la administración su decisión? ¿Cómo hace el solicitante de una patente para contra-argumentar y dar razones de tipo técnico y científico si las razones que aduce la administración son la repetición de un examen de fondo, el cual ya había sido previamente contestado y desvirtuado? ¿En donde están las pruebas científicas y técnicas, fehacientes e irrefutables, que demuestran de manera inequívoca que de las anterioridades efectivamente se deriva la invención en discusión o el análisis juicioso de un técnico que le permita concluir la obviedad de la misma o la falta de novedad?.

3. La novedad.

En la resolución impugnada número 34294, ese despacho manifiesta respecto a la **novedad** de la presente solicitud que: "*Por su parte, el estado de la técnica, documento WO 96/32151, enseñó de manera previa formulaciones de fluticasona propionato, empleando un inhalador. La fluticasona propionato puede estar combinada con uno o más principios activos entre los cuales está el formoterol. Por lo tanto, se ve claramente la combinación de fluticasona propionato y formoterol en una composición farmacéutica, tal como está reclamada en la presente solicitud.*"

"Y, el documento WO 98/34595 divulgó de manera previa formulaciones en aerosol de un agonista β_2 como el formoterol y que puede estar combinado con un corticosteroide como la fluticasona."
"Como se observa, el objeto de esta solicitud es idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica.

En este sentido nuevamente dirijo la atención de ese despacho a que la materia objeto del documento **WO 96/32151** resulta totalmente diferente de la materia objeto de la presente invención, ya que este último documento no hace ninguna mención acerca de las proporciones en peso entre el formoterol y el propionato de fluticasona, además se encuentra dirigido a un inhalador de dosis medida.

Si bien este documento revela que dicho inhalador puede contener una formulación que comprende fluticasona propionato junto con un propelante fluorocarbonado en combinación **con uno o más** agentes activos farmacológicamente, véase la página 4, líneas 14 a 33, también es cierto que dicha revelación resulta ser una divulgación muy general en cuanto a las composiciones de formoterol con el propionato de fluticasona ya que en el documento **WO96/32151**, en especial en su reivindicación 1 la cual es la que determina el alcance de la protección conferida por dicha patente, se establece que:

"El inhalador de dosis medida que tiene parte o toda de su superficie interna recubierta con uno o más polímeros de fluorocarbono, opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados, para dispensar una formulación de medicamento para inhalación que comprende propionato de fluticasona o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo y un propelante fluorocarbonado opcionalmente en combinación con uno o más agentes farmacológicamente aceptables o uno o más excipientes"

Esta es una divulgación muy general en cuanto a la combinación de la formulación que comprende el propionato de fluticasona junto con un propelante y **uno o más agentes activos**. Es así que una descripción general como la de dicha reivindicación no puede desvirtuar la novedad de una revelación tan específica como la composición farmacéutica de la presente solicitud, es decir, la combinación del componente A (formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal) y un componente B (propionato de fluticasona) en donde las proporciones en peso son específicas y se encuentran entre 1.5 a 1:50.

Adicionalmente, continuando con el análisis de la novedad en cuanto a las reivindicaciones dependientes, se puede observar también que en la presente invención se limita aún más el componente (A) al **fumarato** de formoterol en su forma de **dihidrato** como así se establece en las reivindicaciones 3 y 4, lo cual diferencia aún más lo revelado en el documento **WO96/32151** de lo divulgado en la presente solicitud.

De otra parte, el documento **WO 98/34595** se refiere a una mezcla de propelantes licuados para aerosoles, en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y dióxido de carbono.

La materia objeto del documento anterior es diferente a la de la presente invención, ya que en la referencia WO 98/34595 no se menciona la característica técnica de que **las proporciones en peso de formoterol y propionato de fluticasona** sean en un intervalo de 1:5 a 1:50 como sí se establece en la presente solicitud.

Esta diferencia, que si bien ese despacho considera banal, no se encuentra contenida en ninguno de los dos antecedentes. Por consiguiente la reivindicación 1 modificada con mi memorial del 1 de septiembre de 2005 es nueva y de esta forma también resultan novedosas las demás reivindicaciones dependientes de ella.

Además, la expresión tan general como la sugerencia de estos dos documentos de la posible combinación del propionato de fluticasona y salmeterol como en el caso del documento **WO9632151** o en el caso de la referencia **WO 98/34595** en donde se divulga que puede ser Formoterol, Salmeterol, Salbutamol, Fenoterol, Clenbuterol, Terbutalin, Bambuterol, Broxaterol, Epinefrina, Isoprenalina, Orciprenalina, Hexoprenalina, Tulobuterol, Reproterol; no puede constituirse en un hecho contundente para desvirtuar la novedad de la presente invención, debido a que dichas expresiones generales no destruyen la novedad de un elemento específico que cae dentro de estas expresiones (véase el *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, página 67 bajo el numeral 9.4.1 novedad respecto de expresiones generales y rangos).*

Por lo anterior, reitero a ese despacho que la presente invención resulta novedosa sobre estas enseñanzas generales y en particular en las proporciones en peso divulgadas para el componente A y B de la presente solicitud. En consecuencia, se solicita a ese despacho reconocer la novedad de la presente invención.

4. El nivel inventivo.

En cuanto al nivel inventivo ese despacho indica que: "*En efecto, el artículo de revista (1) "Combinaüon Therapy", menciona previamente el empleo de agonistas β_2 junto con corticosteroides administrados por inhalación como una alternativa para la administración a altas dosis de corticosteroides inhalados en pacientes con asma aguda (ver folio: 103); el formoterol ha sido mencionado como un agonista β_2 específico y se menciona la fluticasona como corticosteroide. También se dice que al emplearse el agonista β_2 salmeterol con fluticasona, mejora la actividad contra el asma, y se puede disminuir la dosis de fluticasona (ver folio 102).*"

Si bien, este documento revela el formoterol como un antagonista beta 2 y la fluticasona como un corticosteroide, también es cierto que revela principalmente estudios en pacientes donde se aplican tratamientos de **dipropionato de beclometasona y salmeterol**, y estudios acerca de la adición de salmeterol en dosis diarias de 50 microgramos junto con fluticasona, entre otros. Adicionalmente, se dirige la atención del examinador al hecho de que el artículo 1 revela que una **terapia de combinación** de un corticosteroide inhalable y un agonista Beta 2 de larga duración de acción es mucho más efectiva que una

monoterapia con cualquiera de los componentes solos. Es así que ese despacho supone que el artículo 1 se encuentra realizando una enseñanza general.

Sin embargo, dicho artículo no hace tal enseñanza general, en el artículo se resumen los resultados de tres combinaciones específicas, es decir de **salmeterol-beclametasona dipropionato**, **salmeterol-y fluticasona** y **formoterol-budesonida**.

Al parecer ese despacho supone que el reemplazo del salmeterol en la combinación salmeterol-fluticasona por el formoterol, y que el reemplazo de la budesonida en la combinación formoterol-budesonida son obvios a partir del artículo 1. En este sentido, respetuosamente manifiesto que no existe nada en el artículo 1 para sugerir tales reemplazos y que las enseñanzas de la técnica anterior no harían obvios dichos reemplazos. En cuanto a la sustitución del salmeterol por el formoterol, es bien sabido que el salmetrerol y el formoterol **difieren de manera considerable** en la estructura química y por consiguiente en las propiedades químicas y por ende en el perfil farmacológico.

El formoterol es un agonista Beta 2 total, en tanto que el salmeterol es un agonista Beta 2 parcial, dicho agonismo parcial se entiende que debe ser la base de la larga duración de acción del salmeterol. El formaterol posee un establecimiento rápido de acción, en tanto que el salmoterol posee un establecimiento **bajo** de acción que es por lo tanto, sostenido por una larga duración.

Aún más, el salmoterol muestra una selectividad mucho más alta que el formoterol para el receptor β_2 sobre el receptor β_1. Respecto al reemplazo de la budesonida por el propionato de fluticasona, es bien sabido que la budesonida y el propionato de fluticasona poseen estructuras químicas muy diferentes y perfiles farmacológicos también muy diferentes. Además, la divulgación en el artículo 1 relacionada con la combinación de formoterol-budesonida (véase la página 398, columna 2, segundo párrafo de dicho documento) enseña que los resultados de la combinación de formoterol y budesonida **son aditivos** más que **sinérgicos**, lo cual representaría un efecto desalentador para aquellos versados en la materia que recurrieran a dicha referencia.

A parte de las consideraciones anteriormente expuestas, también cabe señalar que la compatibilidad del formoterol y el propionato de fluticasona es completamente impredecible para la persona medianamente versada en la materia. Sería casi imposible predecir las interacciones entre el formoterol y el propionato de fluticasona, teniendo en cuenta tanto los efectos farmacodinámicos como las farmacocinéticas tal como la absorción, la biotransformación y la eliminación de los mismos.

En este sentido, sería también imposible predecir la estabilidad de una mezcla de formoterol y propionato de fluticasona, bien sea en ausencia o en ausencia de otros componentes tal como los solventes empleados como propelantes en las composiciones en aerosol, ya que es bien sabido que es un requerimiento esencial la obtención de una formulación estable para un producto farmacéutico útil.

Los aspectos expuestos anteriormente en cuanto al no pronóstico inherente de reemplazar los componentes de las combinaciones reveladas en el artículo 1, se encuentran apoyados en evidencia histórica. Así, el propionato de fluticasona se conoce por casi 17 años antes de la fecha de presentación de esta solicitud, véase por ejemplo la invención GB2088877 publicada en 1981 y el formoterol por su parte se conoce incluso por mucho más tiempo. Sin embargo, no existía una sugerencia incluso especulativa de que el formoterol y la fluticasona pudieran ser combinadas antes de la presente invención. Estas circunstancias proporcionan una prueba a primera vista de que los resultados de tal combinación no fueron pronosticados por una persona medianamente versada en la materia.

En resumen, el artículo 1 no hace una sugerencia a la realización de una composición farmacéutica que comprenda el formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en especial del **fumarato** en su forma de **dihidrato**, que junto con el propionato de fluticasona se deban combinar en las proporciones indicadas en la presente solicitud, es decir que la proporción en peso entre ellos sea de 1:5 a 1:50.

En este sentido, reitero que la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna a partir del artículo 1, para llevar a cabo las composiciones farmacéuticas de la presente invención en las proporciones limitadas y enseñadas en la reivindicación 1, ya que el artículo 1 le sugiere agentes activos diferentes y ni siquiera hace mención a algún tipo de relación en peso entre los mismos.

No sería evidente a partir de este documento para la persona versada en la materia el realizar una combinación de **(A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y (B) propionato de fluticasona, en donde la proporción en peso de (A) a (B) es de 1:5 a 1:50** a partir de estudios con **dipropionato de beclometasona y salmeterol**. Por lo cual ciertamente dicho artículo no puede desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Con relación a que: "*El artículo de revista (2) titulado: "Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma" menciona previamente la fluticasona propionato en la lista de corticosteroides usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias; asimismo, se menciona que puede ser adicionado a la terapia con corticosteroides compuestos tales como salmeterol o formoterol, ya que se ha reportado que la combinación de corticosteroides con salmeterol o formoterol es más efectiva en el tratamiento del asma que la terapia donde se aumenta la dosis del corticosteroide.*"

El artículo 2 (Barnes y colaboradores) menciona los resultados obtenidos por la adición de salmoterol para el tratamiento con beclametasona dipropionato (BDP) y señala que se encontraron resultados similares con formoterol, citando la referencia 18 (véase la página 535, columna izquierda primer párrafo completo). Ese despacho puede apreciar que a partir del título para la referencia 18 proporcionada al final del artículo, los resultados que son referidos son para el formoterol en combinación con la **budesonida** y no con BDP.

En este sentido, es pertinente señalar que los números de página para la referencia 18 dados en el artículo 2 son incorrectos: las páginas 1412-8 del volumen 337 de la revista N. Engl J. Med. contiene un artículo sobre combinaciones de budesonida-teofilina. Los números correctos para la referencia 18 dentro del artículo 1 son las páginas 1405 a 1411. El artículo de Pauwels y colaboradores, del cual me permito adjuntar una copia informal, reporta los resultados de un estudio FACET que compara los efectos sobre las irritaciones del asma del tratamiento por 100 microgramos de budesonida dos veces al día, 100 microgramos de budesonida dos veces al día más 12 microgramos de formoterol dos veces al día, 400 microgramos de budesonida dos veces al día y 400 microgramos de budesonida dos veces al día más 12 microgramos de formoterol dos veces diariamente.

Se señala en la página 1407 de dicha referencia 18 en la columna derecha, líneas 2 a 4, que el formoterol junto con dosis más altas de budesonida producen **reducciones aditivas** en las irritaciones, es decir, la combinación posee un **efecto terapéutico aditivo** y no un efecto terapéutico sinérgico. Adicionalmente, en el párrafo siguiente de la referencia en cuestión, se señala que la velocidad de irritaciones severas se redujo a 26% cuando el formoterol se adicionó a la dosis inferior (normal) de busedonida y a 49% cuando la dosis más alta de budesonida se proporcionó sola, es decir, la combinación de formoterol y budesonida fue inferior a la dosis más alta de budesonida.

A partir de dichos resultados para el formoterol referido en el artículo 2, la persona versada en la materia predeciría que las combinaciones de formoterol con corticosteroides serían **aditivas** más que sinérgicas. En consecuencia, esta referencia tampoco desvirtúa el nivel inventivo y por ende se solicita respetuosamente a ese despacho aceptar el nivel inventivo de la presente invención sobre las enseñanzas del artículo 2.

Ese despacho a través de la resolución impugnada señala además que: "*El artículo de revista (3) titulado: "Effects of the long acting β agonist formoterol'on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids" menciona previamente, como lo indica el título, el efecto del formoterol en e! control del asma en pacientes asmáticos empleando corticosteroides; se dice que el formoterol es un fármaco seguro cuando se emplea por inhalación junto con corticosteroides.*"

Si bien este documento revela el efecto del formoterol inhalado, también es cierto que enseña o sugiere que se emplean dosis de 24 microgramos dos veces al día durante un periodo de ocho meses en sujetos que ya **utilizaban corticosteroides inhalados regulares de 100 a 3200 microgramos al día**.

Una persona versada en la materia, a partir de esta divulgación encontraría que el formoterol se administraría de manera independiente o a parte del corticosteroide, y no encontraría motivación suficiente a fin de preparar una composición farmacéutica en donde participe el **formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal (A), y (B) propionato de fluticasona,** ni tampoco encontraría motivación para

realizar una proporción en peso tan específica de estos dos componentes desde **1:5 a 1:50** como la establecida en la presente invención.

Es así que respetuosamente reitero que este documento no resulta relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud.

De otra parte, ese despacho en la resolución impugnada indica que: *"Ahora bien, las revistas (1) y (2) citadas como anterioridades revelan composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista β2 como lo es el formoterol y un corticosteroide como es la fluticasona. Estas anterioridades muestran las bondades de la utilización de la combinación de estos dos tipos de fármacos y no solamente uno de ellos para terapias contra el asma."*
"Y, las revistas (1) y (3) revelan composiciones de formoterol con corticosteroides que puede ser fluticasona para el tratamiento del asma. Tras la combinación de estos agentes activos, se obtiene una mejora en la actividad y se emplea menor dosis en caso que se empleara solo uno de estos agentes en la terapia."



Sobre este particular, me permito manifestar que si bien estos documentos enseñan que el formoterol puede presentar ventajas cuando se encuentra en combinación con corticosteroides, también es cierto que en ninguno de estos documentos se enseña o sugiere de manera evidente que se pueda obtener una composición farmacéutica, la cual comprenda (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y (B) propionato de fluticasona, en la proporción en peso de (A) a (B) de 1:5 a 1:50.

En efecto, una persona versada en la materia no llegaría de manera evidente a dicha composición a partir de las enseñanzas de estos documentos. Aún más, no resulta obvio o evidente para la persona medianamente versada en la materia a partir de los documentos citados que el formoterol estuviera presente como el **fumarato** y aún más que su presentación fuese como un **dihidrato**.

5. Las respuestas de ese despacho.

Ese despacho en la resolución No. 34294 en su punto 5 en cuanto a la respuesta del solicitante señala que:"*Al respecto, cabe indicar que el documento WO 96/32151 sí menciona combinaciones de propionato de fluticasona con fármacos que se emplean para terapia de inhalación tal como el formoterol; en cuanto a las proporciones, en primer lugar, el rango que se da en la reivindicación 1 de la presente solicitud es demasiado amplio y especulativo por lo que no es una característica válida que confiera un atributo diferenciador respecto del estado de la técnica y, en segundo lugar, las proporciones en que se encuentran los fármacos en una composición farmacéutica están directamente relacionadas con la dosificación de la misma, la cual es evaluada en estudios realizados posteriormente a la composición inventada y que forman parte de los ensayos clínicos. Como pudo observarse, la composición de formoterol y propionato de fluticasona ya estaba establecida en el estado de la técnica, por lo cual también se dio solución al problema planteado en la actual solicitud."*

En este sentido, es importante decir que el documento **WO 96/32151** revela de manera muy general las combinaciones del propionato de fluticasona con broncodilatadores tal como salbutamol, salmeterol, efedrina, adrenalina,

fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina, entre otros, con lo cual no hubiera sido evidente para la persona versada en la materia llegar a la **composición farmacéutica específica** de la presente invención, toda vez que hubiera tenido que realizar toda una serie de posibles combinaciones tanto entre los componentes como entre las proporciones de los mismos para poder establecer alguna propiedad importante digna de patentar.

En cuanto a que dichas proporciones son especulativas y amplias, me permito manifestar que los intervalos reivindicados en la presente reivindicación 1, no son amplios ni especulativos, por el contrario son intervalos de proporción en peso **definidos y específicos** dentro de los cuales se puede obtener una composición farmacéutica de la invención que induzca una actividad anti-inflamatoria que es significativamente mayor que aquella inducida por el formoterol o el propionato de fluticasona solos, con las cuales también se logra reducir de una manera significativa la cantidad de propionato de fluticasona necesaria para el efecto anti-inflamatorio reduciendo el riesgo de efectos secundarios no deseados por la exposición repetida al esteroide.

Con relación a que las proporciones en que se encuentran los fármacos en una composición farmacéutica están directamente relacionadas con la dosificación de la misma y que es evaluada en estudios realizados posteriormente a la composición inventada formando parte de los ensayos clínicos. Esto es cierto, y en este sentido se evidencia que la composición inventada en esta solicitud es la **composición novedosa de formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y propionato de fluticasona**, la cual no había sido revelada ni sugerida y la proporción en peso de 1:5 a 1:50 es el resultado de los estudios posteriores a la composición de la solicitud y en dichas proporciones. Como se explicó anteriormente funciona la composición de la presente invención a fin de mostrar la actividad anti-inflamatoria.

De otra parte, en la resolución impugnada ese despacho también indicó que: "*Del análisis del señor solicitante respecto a la anterioridad WO 98/34595, puede decirse que es sesgado, puesto que no contempla lo señalado en las reivindicaciones 17 y 18 de dicho documento donde se menciona la posibilidad de combinaciones de formoterol junto con un corticosteroide como la fluticasona.*" Continúa ese despacho señalando que:"*En cuanto al cuadro que se revela al finalizar el punto sobre novedad que anota el señor solicitante, se puede apreciar que es bastante sesgado y no tiene en cuenta la información de las anterioridades donde se mencionan las combinaciones de propionato de fluticasona y formoterol. Como ya se explicó, en tales documentos WO 96/32151 y WO 98/34595 sí se contemplan combinaciones de propionato de fluticasona y formoterol para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas.*"

A este respecto, atentamente manifiesto que el análisis se realizó con relación a la reivindicación 1 tanto de la presente invención como de los documentos citados **WO 96/32151** y **WO 98/34595**, entendiéndose cada reivindicación en el sentido más amplio y aún así la materia objeto de la presente solicitud resulta distinta de aquella de los documentos **WO 96/32151** y **WO 98/34595**.

En cuanto a que las reivindicaciones 17 y 18 del documento **WO 98/34595** mencionan la posibilidad de combinaciones, nuevamente me permito decir que dicha revelación es una divulgación muy general. Como se puede ver la reivindicación 17 nombra alrededor de quince agentes activos como lo son el Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Salbutamol, Fenoterol, Clenbuterol, Terbutalina, Bambuterol, Broxaterol, Epinefrina, Isoprenalina, Orciprenalina, Hexoprenalina, Tulobuterol y Reproterol, los cuales pueden participar junto con los corticosteroides nombrados en la reivindicación 18 como la Beclometasona, Betametasona, Ciclometasona, Dexametasona, Triamcinolona, Budesonida, Butixocort, Ciclesonida, Fluticasona, Flunisolida, Icometasona, Mometasona y Tixocortol.

Es así que la presente solicitud es una invención muy **específica** toda vez que revela la composición farmacéutica que comprende (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y (B) propionato de fluticasona, en la proporción en peso de (A) a (B) desde 1:5 a 1:50. En tanto que las referencias citadas **WO 96/32151** y **WO 98/34595** proporcionan protección genérica para mezclas de los fármacos enlistados, y no se puede considerar como una divulgación de una combinación tan específica comprendida por tal lista y como se establece en el *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad andina, página 67 bajo el numeral 9.4.1 novedad respecto de expresiones generales y rangos*, una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de dicha expresión, en el presente caso la composición farmacéutica de formoterol con propionato de fluticasona en una proporción en peso de 1:5 a 1:50.

En cuanto a que. "*...es pertinente mencionar que el artículo (1) menciona el empleo de agonistas β_2 junto con corticosteroides administrados por inhalación como una alternativa para la administración a altas dosis de corticosteroides inhalados en pacientes con asma aguda (ver folio 103); el formoterol ha sido mencionado como un agonista β_2 específico y se menciona la fluticasona como corticosteroide. También se dice que al emplearse el agonista β_2 salmeterol con fluticasona, mejora la actividad contra el asma, y se puede disminuir la dosis de fluticasona, lo cual es una solución mostrada en la presente solicitud. Es decir, ya estaba sugerida en este artículo de revista (1) la mejora contra el asma juntando antagonista β_2 con un corticosteroide.*" Ese despacho continúa diciendo que :"*Lo cierto es que el artículo de revista (2) menciona el propionato de fluticasona en la lista de corticosteroides usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias; asimismo, se menciona que puede ser adicionado a la terapia con corticosteroides compuestos tales como salmeterol o formoterol, ya que se ha reportado que la combinación de corticosteroides con salmeterol o formoterol es más efectiva en el tratamiento del asma que la terapia donde se aumenta la dosis del corticosteroide. Como puede observarse, en este artículo también se sugiere el empleo de una combinación de cortícosteroide con agonista β_2 para el tratamiento del asma, disminuyendo así la dosis de corticosteroide a emplear.*"

Atentamente me permito manifestar que si bien el artículo 1 y el artículo 2 mencionan el empleo de antagonistas Beta 2 con corticosteroides en especial el salmeterol, también es cierto que no sugiere o enseña que se puedan obtener

composiciones de formoterol con propionato de fluticasona en las proporciones de 1:5 a 1:50, revelaciones muy específicas y que no hubieran sido obvias o evidentes para una persona versada en la materia a partir de estos documentos.

Con relación a que:"*Por otra parte, el solicitante afirma que la argumentación expuesta por el señor Examinador, con respecto al nivel inventivo de la presente invención, es el resultado de un análisis del tipo 'hindsight'.*"
"Sobre este punto en particular, es importante puntualizar, que para determinar la novedad y el nivel inventivo de una invención se requiere establecer el estado de la técnica previo a la solicitud, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486, y una vez establecido el 'Examinador en el examen de patentabilidad, basándose en los documentos encontrados juzga si la invención es nueva y si implica una actividad inventiva. En el presente caso en particular, una vez evaluada la solución propuesta con respecto al estado de la técnica mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."

Sobre el particular, es importante decir que ese despacho no hizo un esfuerzo para colocarse en el momento justo antes de la presentación de la prioridad de esta invención a fin de estudiar si resultara obvio o no la materia objeto de la presente invención a partir del estado de la técnica, ya que es evidente que se tomó como base la divulgación de la presente solicitud y a partir de ella se citaron los documentos sin prestar mayor importancia al hecho de si la escogencia de los dos componentes de la composición farmacéutica de la presente invención hubiera sido obvia o evidente a partir del sinnúmero de agentes activos que se enseñan en la técnica anterior.

Cuando se señala que*: "Por lo demás, cabe aclarar que los largos procesos de investigación y trabajos de laboratorio que adelantan en general las compañías para tratar de resolver un problema técnico o de llegara una solución técnica, no son suficiente motivo para determinar que hay novedad o nivel inventivo en un objeto determinado, de tal suerte no interesa cuánto empeño, tiempo o inversión haya requerido el invento del producto o procedimiento reivindicado sí éstos no reúnen los requisitos de patentabilidad establecidos en la legislación nacional."*Respetuosamente, me permito manifestar que esta aseveración parece ser una posición muy personal por parte del examinador y que además carece de algún sustento técnico.

Finalmente, me permito manifestar que no existe en esta referencias citadas sugerencia o indicio de la combinación específica de formoterol y propionato de fluticasona, ni tampoco en la técnica anterior se revelan los resultados específicos de la combinación de formoterol-fluticasona y el efecto sinérgico destacado en los datos comparativos presentados en mi memorial del 1 de septiembre de 2005 donde se demuestra los beneficios terapéuticos inesperados alcanzados por las composiciones de la presente invención.

Como se expuso en dicho memorial, la prueba compara el efecto del tratamiento con propionato de fluticasona solo, con el fumarato de formoterol solo y con una combinación de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol de la

presente invención, sobre condiciones inflamatorias, mediante la determinación del grado al cual ellos inhiben la producción de proteína inflamatoria del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα) la cual es una proteína involucrada en la patogénesis de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias tal como el asma, en las células estimuladas con el lipopolisacárido (LPS) -un método estándar para inducir la producción del TNFα-.

A partir de los resultados de la Prueba Comparativa, se puede ver que la combinación de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol de acuerdo con la presente invención, inhibió la producción del TNFα en más del cien por ciento (100%) mejor que cualquiera del propionato de fluticasona solo o el fumarato de formoterol solos.

Esta prueba se llevó intencionalmente a cabo con **dosificaciones bajas** de los ingredientes activos con el fin de determinar el efecto de reducir dosificaciones convencionales. Al mirar los resultados de la tabla 1 más abajo, la combinación de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol de acuerdo con la presente invención produjo un **efecto anti-inflamatorio sinérgico significativo** aún cuando las dosificaciones fueran muy bajas.

Tabla 1

Células tratadas con	Inhibición de Producción de TNFα
Propionato de fluticasona	15.7%
Fumarato de formoterol	13.6%
Propionato de fluticasona y fumarato de formoterol	31.7%

De esta tabla se puede concluir que el porcentaje de inhibición de la producción de TNFα para la combinación del propionato de fluticasona y el fumarato de formoterol de acuerdo con la presente invención, presenta un efecto sinérgico superior respecto a los porcentajes de inhibición de la producción de TNFα para el propionato de fluticasona solo o para el fumarato de formoterol solo.

En conclusión, los datos presentados en la tabla 1 no hubieran sido evidentes para una persona versada en la materia y dado que las características esenciales como lo es la composición farmacéutica que comprende como el comprende (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y como el componente (B) propionato de fluticasona, con una proporción en peso de (A) a (B) de 1:5 a 1:50, que no se encuentran expresas en las referencia citadas y tampoco se hubiera llegado a ella de manera obvia o evidente a partir de los documentos citados por ese despacho no le motivarían, enseñarían o sugerirían a la persona versada en la materia el problema de **cómo reducir las dosificaciones de propionato de fluticasona requeridas para un efecto terapéutico sinérgico**.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución No. 34294 de 21 de diciembre de 2005 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder privilegio de patente para la invención de mi mandante.

Señor Superintendente,

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

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)

Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente: JIMENA Escobar Uribe

identificado con C.C. 39779452 expedida en: Usaquén y tarjeta profesional de abogado(a) No. 62223 del Consejo Superior de la Judicatura, con documento dirigido a Sup. de Industria y Comercio y declaró que la firma puesta en este escrito es suya.

Firma del declarante

En Bogotá D.C. a 31 ENE. 2006

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO

COLOMBIA

CARLOS ALVETE

Case 4-30843 A/C1

15
172

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1997, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 337 NOVEMBER 13, 1997 NUMBER 20

EFFECT OF INHALED FORMOTEROL AND BUDESONIDE ON EXACERBATIONS OF ASTHMA

ROMAIN A. PAUWELS, M.D., CLAES-GÖRAN LÖFDAHL, M.D., DIRKJE S. POSTMA, M.D., ANNE E. TATTERSFIELD, M.D., PAUL O'BYRNE, M.B., PETER J. BARNES, D.M., AND ANDERS ULLMAN, M.D., FOR THE FORMOTEROL AND CORTICOSTEROIDS ESTABLISHING THERAPY (FACET) INTERNATIONAL STUDY GROUP*

ABSTRACT

Background The role of long-acting, inhaled β_2-agonists in treating asthma is uncertain. In a double-blind study, we evaluated the effects of adding inhaled formoterol to both lower and higher doses of the inhaled glucocorticoid budesonide.

Methods After a four-week run-in period of treatment with budesonide (800 μg twice daily), 852 patients being treated with glucocorticoids were randomly assigned to one of four treatments given twice daily by means of a dry-powder inhaler (Turbuhaler): 100 μg of budesonide plus placebo, 100 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol, 400 μg of budesonide plus placebo, or 400 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol. Terbutaline was permitted as needed. Treatment continued for one year; we compared the frequency of exacerbations of asthma, symptoms, and lung function in the four groups. A severe exacerbation was defined by the need for oral glucocorticoids or a decrease in the peak flow to more than 30 percent below the base-line value on two consecutive days.

Results The rates of severe and mild exacerbations were reduced by 26 percent and 40 percent, respectively, when formoterol was added to the lower dose of budesonide. The higher dose of budesonide alone reduced the rates of severe and mild exacerbations by 49 percent and 37 percent, respectively. Patients treated with formoterol and the higher dose of budesonide had the greatest reductions — 63 percent and 62 percent, respectively. Symptoms of asthma and lung function improved with both formoterol and the higher dose of budesonide, but the improvements with formoterol were greater.

Conclusions In patients who have persistent symptoms of asthma despite treatment with inhaled glucocorticoids, the addition of formoterol to budesonide therapy or the use of a higher dose of budesonide may be beneficial. The addition of formoterol to budesonide therapy improves symptoms and lung function without lessening the control of asthma. (N Engl J Med 1997;337:1405-11.)

©1997, Massachusetts Medical Society.

INHALED glucocorticoids are considered the first-line treatment for patients with moderate-to-severe, persistent asthma.[1-3] However, many patients taking an inhaled glucocorticoid continue to have symptoms and need additional treatment. Inhaled β_2-agonists are widely used for symptomatic relief in patients with asthma, but their regular use has been the subject of recent controversy.[4-6] Treatment with the long-acting, inhaled β_2-agonists formoterol and salmeterol provides better control of symptoms and improves lung function more than short-acting β_2-agonists.[7,8] Combining a long-acting, inhaled β_2-agonist with an inhaled glucocorticoid led to a greater improvement in the control of symptoms and in lung function than doubling the dose of the inhaled glucocorticoid.[9,10] However, some studies have suggested that long-term treatment with long-acting, inhaled β_2-agonists might result in tolerance to its effects or mask an increase in airway inflammation.[11-20]

We studied the hypothesis that the addition of regular treatment with the long-acting, inhaled β_2-agonist formoterol to a lower or higher dose of the inhaled glucocorticoid budesonide would result in improved control of symptoms and lung function, without any long-term deterioration in the control of asthma over a 12-month period. The primary outcomes evaluated were the rates of severe and mild

From the Department of Respiratory Diseases, University Hospital, Ghent, Belgium (R.A.P.); the Department of Respiratory Medicine, University Hospital, Lund, Sweden (C.-G.L.); the Division of Respiratory Disease, University Hospital, Groningen, the Netherlands (D.S.P.); the Division of Respiratory Medicine, City Hospital, Nottingham, United Kingdom (A.E.T.); the Department of Respirology, McMaster University, Hamilton, Ont., Canada (P.O.); the National Heart and Lung Institute, Imperial College, London (P.J.B.); and Clinical Research and Development, Astra Draco, Lund, Sweden (A.U.). Address reprint requests to Dr. Pauwels at the Department of Respiratory Diseases, University Hospital, De Pintelaan 185, B9000 Ghent, Belgium.

*The members of the study group are listed in the Appendix.

JAN. 30. 2006 2:33PM NOVARTIS C. I. P. (973) 781-8064 NO. 1071 P. 6

exacerbations of asthma. Secondary outcomes included lung function, symptoms, and the need for β_2-agonists for rescue therapy.

METHODS

Patients

Patients 18 to 70 years old, who had had asthma for at least six months and had been treated with an inhaled glucocorticoid for at least three months were enrolled. The forced expiratory volume in one second (FEV_1) at base line had to be at least 50 percent of the predicted value,[9] with an increase of at least 15 percent in FEV_1 from the base-line value after the inhalation of 1 mg of terbutaline. Patients taking more than 2000 μg of beclomethasone or 1600 μg of budesonide daily by pressurized metered-dose inhaler, 800 μg of budesonide daily by Turbuhaler dry-powder inhaler (Astra, Södertälje, Sweden), or 800 μg of fluticasone daily were excluded. They were also excluded if they had had three or more courses of oral glucocorticoids or had been hospitalized for asthma during the previous six months.

Study Design

The study was a double-blind, randomized, parallel-group study with four treatment groups. It was carried out at 71 centers in nine countries (Belgium, Canada, the Netherlands, Israel, Italy, Luxembourg, Norway, Spain, and the United Kingdom). Approval from regulatory agencies and ethics committees was obtained in all countries and at all centers. All patients gave witnessed oral or written informed consent.

The study had a 4-week run-in period, followed by 12 months of randomized treatment. There were nine scheduled visits to the clinic: at the start of the run-in period, at the start of treatment, and after 2 weeks and 1, 2, 3, 6, 9, and 12 months of treatment. In addition, telephone contacts were scheduled with the patients after 2 weeks of the run-in period, after 2 to 5 days of treatment, and after 4, 5, 7, 8, 10, and 11 months of treatment.

All patients entering the run-in phase received inhaled budesonide (Pulmicort, Astra Draco, Lund, Sweden) at a dose of 800 μg twice daily (total daily dose, 1600 μg), plus 250 μg of inhaled terbutaline (Bricanyl, Astra Draco) as needed. At the end of the run-in period, patients were eligible for randomization if they had complied with the run-in treatment and had stable asthma. Compliance was defined as the use of 75 to 125 percent of the recommended number of doses of inhaled budesonide, as indicated on a hidden mechanical counter built into the dry-powder inhaler that could be read only by the investigators. Asthma was defined as stable if none of the following occurred during the last 10 days of the run-in period: diurnal variation of more than 20 percent in the peak expiratory flow on 3 consecutive days; use of four or more inhalations of β_2-agonist per day on 2 consecutive days; awakening due to asthma on 2 consecutive nights; or the need to use oral glucocorticoids.

Eligible patients were randomly assigned to receive one of the following treatments (each dose was given twice daily) for a period of 12 months: 100 μg of budesonide (total daily dose, 200 μg) plus placebo; 100 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol (Oxis, Astra Draco; total daily dose, 24 μg); 400 μg of budesonide (total daily dose, 800 μg) plus placebo; or 400 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol. Terbutaline (250 μg per inhalation) was used as rescue medication. All medications were inhaled by means of a multidose Turbuhaler. The stated doses of budesonide, formoterol, and terbutaline are the metered doses. The patients were randomly assigned to treatment groups in balanced blocks of four at each center.

Outcome Measures

Exacerbations of Asthma

The primary outcomes studied were the rates of severe and mild exacerbations of asthma per patient per year. A severe exacerbation was defined as one requiring treatment with oral glucocorticoids, as judged by the investigator, or a decrease in the peak expiratory flow as measured in the morning to more than 30 percent below the base-line value on two consecutive days. Seventy-three percent of severe exacerbations were identified clinically by the investigators. The base-line peak expiratory flow was defined as the mean peak expiratory flow in the morning during the last 10 days of the run-in period. All severe exacerbations had to be treated with a 10-day course of oral glucocorticoids (30 mg of prednisolone or prednisone or 24 mg of methylprednisolone per day). Patients who had three severe exacerbations within three months or a total of five severe exacerbations were withdrawn from the study. Days with mild exacerbations were defined as days when one of the following occurred: a peak expiratory flow in the morning that was more than 20 percent below the base-line value; the use of more than three additional inhalations of terbutaline per 24 hours as compared with the base-line period; or awakening at night due to asthma. Single, isolated days of mild exacerbations were not counted. The base-line value was the mean value for the variable during the last 10 days of the run-in period. Days included in a severe exacerbation were excluded from the count of days with mild exacerbations.

Diary-Card Data

Patients filled in a daily diary during the run-in and treatment periods, recording the best of three measurements of peak expiratory flow made with a Vitalograph Peak Flow Meter (Vitalograph, Buckingham, United Kingdom) in the morning and evening before medication; symptoms of asthma during the night or the daytime (according to a 4-point scale, with 0 indicating no symptoms and 3 incapacitating symptoms); awakening due to asthma; use of inhalations of terbutaline for rescue therapy (at night or during the day); and the use of oral glucocorticoids.

Clinic Visits

At scheduled clinic visits, clinical measures, adverse events, withdrawals, or changes in medication were recorded, diary cards were reviewed, and FEV_1 was measured.

Episode-free Days

An episode-free day was defined as a day with optimally controlled asthma — that is, no need for rescue therapy with inhaled β_2-agonists, an asthma-symptom score of 0, a morning peak expiratory flow that was 80 percent or more of the base-line value, and no adverse events.

Statistical Analysis

The data analysis followed a factorial design, and pairwise comparisons were made by appropriate contrasts. Rates of exacerbation were analyzed by applying a Poisson regression model. Other variables were analyzed with use of analysis of covariance, with base-line variables as covariates. For data from the diaries, mean values for the last 10 days before each visit were used. The analysis included all randomized patients (intention-to-treat approach). Data for patients who withdrew or discontinued therapy were included up to the time of their withdrawal. The number of days when treatment was received was entered as a covariate.

RESULTS

From April 1994 to April 1995, consecutive potentially eligible patients were identified at the participating institutions. Of the 1114 patients entering the run-in period, 262 were excluded before randomization because they were determined to be ineligible. The remaining 852 patients (436 women and 416 men) were randomly assigned to treatment

JAN. 30. 2006 2:34PM NOVARTIS C. I. P. (973) 781-8064 NO. 1071 P. 7

groups. Base-line demographic and spirometric characteristics and diary-card data are presented in Table 1. The differences in base-line data among the groups were minor and nonsignificant. Of the 852 patients randomly assigned to receive treatment, 694 (81 percent) completed the 12-month study. Of the 158 patients who did not complete the study, 44 did not fulfill the entry criteria and were incorrectly randomized, 30 had worsening of asthma, 29 had adverse events, and 55 left the study for other reasons (13 because of noncompliance with study procedures, 5 because they intended to become pregnant, 5 because they relocated, 20 for personal reasons, and 12 because they were lost to follow-up). Most of the incorrectly randomized patients were withdrawn in the initial part of the study after a visit to the clinic for monitoring. Only three remained in the study for more than 90 days.

Exacerbations of Asthma

Table 2 shows the two primary outcome variables, the rate of severe exacerbations and the rate of mild exacerbations, according to treatment group. The lowest rates were among the patients who received the higher dose of budesonide plus formoterol. There was no significant interaction between budesonide and formoterol in terms of either severe or mild exacerbations. Formoterol and the higher dose of budesonide produced additive reductions in severe and mild exacerbations.

The rate of severe exacerbations was reduced by 26 percent when formoterol was added to the lower dose of budesonide and by 49 percent when the higher dose of budesonide was given alone. The combination of formoterol and the higher dose of budesonide reduced the estimated rate of severe exacerbations by 63 percent, from 0.91 per year per patient to 0.34 ($P<0.001$). Giving the higher dose of budesonide resulted in a greater reduction in the rate of severe exacerbations than did the addition of formoterol ($P=0.03$). Altogether, 80.8 percent of the patients receiving both formoterol and the higher dose of budesonide were free of severe exacerbations during the study, as compared with 61.4 percent of the patients receiving the lower dose of budesonide without formoterol. Of the 30 patients who left the study because their asthma worsened, 21 were withdrawn because they had frequent severe exacerbations: 10 receiving the lower dose of budesonide alone, 7 receiving the lower dose of budesonide plus formoterol, 4 receiving only the higher dose of budesonide, and none receiving the higher

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	LOWER-DOSE BUDESONIDE PLUS PLACEBO (N=213)	LOWER-DOSE BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL (N=210)	HIGHER-DOSE BUDESONIDE PLUS PLACEBO (N=214)	HIGHER-DOSE BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL (N=215)
Sex (M/F)	108/105	104/106	102/112	102/113
Age (yr)				
Mean	42	41	44	42
Range	18–70	18–68	18–70	17–70
Dose of inhaled steroids at start of run-in period (μg/day)				
Mean	823	821	818	856
Range	100–2000	150–2000	200–2000	100–2000
Symptom score during the day at end of run-in period†				
Mean	0.50	0.52	0.49	0.52
Range	0–2.00	0–2.10	0–2.60	0–2.30
Symptom score at night at end of run-in period†				
Mean	0.30	0.27	0.26	0.29
Range	0–2.11	0–2.00	0–2.10	0–2.20
FEV_1 at start of run-in period				
Liters	2.53	2.50	2.38	2.48
% of predicted value	75.8	75.7	75.4	76.3
PEF at end of run-in period (liters/min)				
Morning	397	399	381	394
Evening	402	402	387	402

*The lower dose of budesonide was 100 μg given twice a day (total, 200 μg per day); the higher dose was 400 μg twice a day (total, 800 μg per day). Formoterol was given at a dose of 12 μg twice a day (total, 24 μg). FEV_1 denotes forced expiratory volume in one second, and PEF peak expiratory flow.

†Symptoms were scored from 0 (no symptoms) to 3 (very severe symptoms interfering with activity or sleep).

JAN. 30. 2006 2:35PM NOVARTIS C. I. P. (973) 781-8064 NO. 1071 P. 8

TABLE 2. CLINICAL OUTCOMES.*

VARIABLE	LOWER-DOSE BUDESONIDE PLUS PLACEBO	LOWER-DOSE BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL	HIGHER-DOSE BUDESONIDE PLUS PLACEBO	HIGHER-DOSE BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL	P VALUE	
					FORMOTEROL VS. PLACEBO	LOWER VS. HIGHER DOSE OF BUDESONIDE
Exacerbations (no.)						
Severe	153	125	90	57		
Mild	5953	3980	4289	2241		
Patients withdrawn from study because of severe exacerbations (no.)	10	7	4	0		
Estimated yearly rate of exacerbations (no./patient/yr)						
Severe	0.91	0.67	0.46	0.34	0.01	<0.001
Mild	35.4	21.3	22.8	13.4	<0.001	<0.001
Patients without severe exacerbation (%)	61.4	70.3	71.8	80.8		
Episode-free days (mean % of year)†	41.7	51.1	45.7	54.8	0.001	0.16
Mean values at end of study						
Symptom score at night‡	0.37	0.31	0.36	0.20	<0.001	0.08
Symptom score during the day‡	0.57	0.46	0.53	0.33	<0.001	0.01
Rescue medication at night (no. of inhalations)	0.29	0.18	0.20	0.11	<0.001	0.002
Rescue medication during the day (no. of inhalations)	0.91	0.57	0.82	0.44	<0.001	0.08
Awakenings (no./night)	0.14	0.11	0.10	0.05	0.03	0.003

*The lower dose of budesonide was 100 μg given twice a day (total, 200 μg per day); the higher dose was 400 μg twice a day (total, 800 μg per day). Formoterol was given at a dose of 12 μg twice a day (total, 24 μg).

†Episode-free days were defined as days with no symptoms, no use of rescue medication, and a peak expiratory flow more than 80 percent of the base-line value.

‡Symptoms were scored from 0 (no symptoms) to 3 (very severe symptoms interfering with activity or sleep).

dose of budesonide plus formoterol (P=0.01 for the difference among the treatment groups).

The rate of mild exacerbations was reduced by 37 percent when the higher dose of budesonide, rather than the lower dose, was given and by 40 percent when formoterol was added to the lower dose of budesonide. The combination of budesonide and the higher dose of formoterol reduced the estimated rate of mild exacerbations by 62 percent, from 35.4 per patient per year to 13.4 (P<0.001). There was no significant change in the rate of severe or mild exacerbations in any treatment group during the course of the study.

Symptoms

At the end of the run-in period, when patients received 800 μg of budesonide twice a day, clinical-symptom scores, the rate of use of rescue medication, and the frequency of nighttime awakening were low in all four groups (Table 1). The addition of formoterol to budesonide therapy was associated with a significant further improvement in both daytime and nighttime symptom scores (Table 2). The higher dose of budesonide was significantly better than the lower dose in controlling symptoms during the day, but patients in both treatment groups that received budesonide without formoterol had a slight increase in symptom scores as compared with the run-in period.

The need for rescue medication was reduced significantly by adding formoterol, during both the day and the night, and by the use of the higher dose of budesonide, during the night but not during the day. The addition of formoterol to budesonide therapy was associated with a significantly increased number of episode-free days; the higher dose of budesonide was not associated with a significant increase (Table 2).

Lung Function

FEV_1 increased significantly in all groups during the run-in period and increased further with the addition of formoterol (Fig. 1). The higher dose of budesonide was associated with a significantly higher FEV_1 than the lower dose. Peak expiratory flow in the morning and evening increased considerably when formoterol was added (Fig. 2). The higher dose of budesonide was associated with a significant increase in peak expiratory flow, although less than that associated with the addition of formoterol.

In the formoterol groups, the peak expiratory flow in the morning was higher during the first days of treatment than subsequently (i.e., after day 3; P<0.001). For the rest of the 12-month treat-

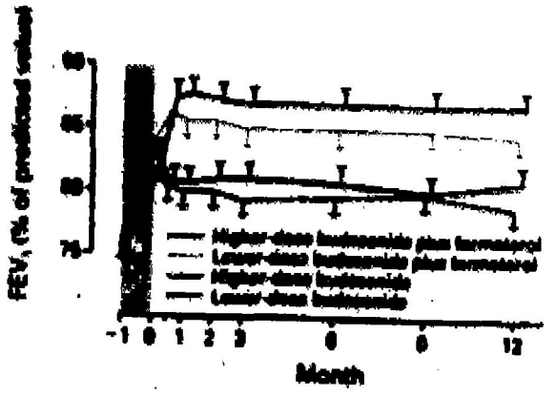


Figure 1. Forced Expiratory Volume in One Second (FEV_1) during the Study.

FEV_1 is shown as a mean percentage of the predicted value during the run-in period (shaded area) and the treatment period. The bars indicate 2 SE. During the run-in period, all patients received 800 μg of budesonide twice daily. Patients were then randomly assigned to twice-daily treatment with 100 μg of budesonide, 100 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol, 400 μg of budesonide, or 400 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol.

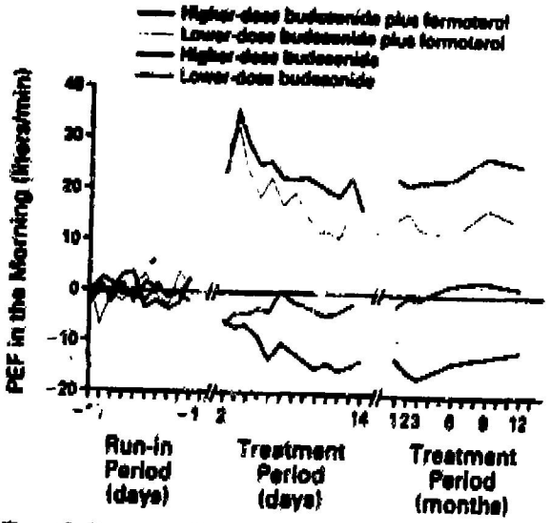


Figure 2. Changes in Mean Peak Expiratory Flow (PEF) in the Morning during the Run-in Period, on Days 1 through 14 of Treatment, and at Months 1 through 12 of Treatment.

During the run-in period all patients received 800 μg of budesonide twice daily. Patients were then randomly assigned to twice-daily treatment with 100 μg of budesonide, 100 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol, 400 μg of budesonide, or 400 μg of budesonide plus 12 μg of formoterol.

mum period, the peak expiratory flow remained stable and considerably higher than the value in the groups treated with budesonide alone (Fig. 2).

Adverse Events

All treatments were well tolerated throughout the study. The proportion of patients reporting adverse events was similar in the four treatment groups. Eleven patients were hospitalized because of asthma: three receiving the lower dose of budesonide plus placebo, one receiving the lower dose of budesonide plus formoterol, five receiving the higher dose of budesonide plus placebo, and two receiving the higher dose of budesonide plus formoterol. Twenty-nine patients withdrew because of adverse events: six receiving lower-dose budesonide plus placebo, six receiving lower-dose budesonide plus formoterol, eight receiving higher-dose budesonide plus placebo, and nine receiving higher-dose budesonide plus formoterol. Seven withdrawals were due to pharmacologically predictable adverse events: three in the group receiving lower-dose budesonide plus formoterol (one with headache and two with tremor) and four in the group receiving higher-dose budesonide plus formoterol (two with tremor, one with tachycardia, and one with oral candidiasis). The other 22 withdrawals were due to throat irritation (2 patients), gastrointestinal effects (5), and miscellaneous side effects (15).

DISCUSSION

We examined the hypothesis that adding regular treatment with the long-acting inhaled β_2-agonist formoterol to therapy with the inhaled glucocorticoid budesonide would improve symptoms of asthma without a long-term worsening of the disease, as indicated by the rates of severe and mild exacerbations. We found no evidence of deterioration in the control of asthma over the course of a year when formoterol was added to budesonide therapy. In fact, the addition of formoterol decreased the incidence of both severe and mild exacerbations. This effect was independent of the dose of budesonide. The rates of severe and mild exacerbations were also lower among the patients given the higher dose of budesonide; this effect was independent of the addition of formoterol. For severe exacerbations, the effect of the higher dose of budesonide was significantly more pronounced than the effect of formoterol.

Regular treatment with long-acting, inhaled β_2-agonists has not been shown to modify chronic airway inflammation in patients with asthma.[22,23] The reason for the reduction in the rate of severe exacerbations with formoterol is not clear. Possible explanations include an inhibitory effect on the acute inflammatory changes that occur during a severe exacerbation; an inhibitory effect on airway smooth-

JAN. 30. 2006 2:37PM NOVARTIS C. I. P. (973) 781-8064 NO. 1071 P. 10

muscle contraction, plasma extravasation, or both — assuming that these are important to the development of severe acute exacerbations; and an increased deposition of budesonide in the airways after the inhalation of formoterol. Acute exacerbations of asthma are associated with an influx of eosinophils, neutrophils, or both.[24,25] Formoterol has been shown to inhibit the influx of inflammatory cells in animal models of acute airway inflammation.[26] Formoterol is a potent functional antagonist of airway smooth-muscle stimulants and inhibits plasma extravasation.[27-30]

In our study, the addition of formoterol to either the lower or the higher dose of budesonide also improved asthma-symptom scores and lung function and reduced the need for rescue medications. The improvement in the control of symptoms is in agreement with the results of other studies, which have shown better control of symptoms when long-acting, inhaled β_2-agonists are added to the treatment regimen.[7-10,31,32]

The control of asthma symptoms and lung function were better in the higher-dose budesonide groups than in the lower-dose groups, although the effect of increasing the dose of budesonide on these measures was less marked than that of adding formoterol. The relative effects of adding formoterol or giving a higher dose of budesonide on the control of symptoms and on lung function in this study are in keeping with observations made with salmeterol.[9,10]

Regular treatment with formoterol combined with budesonide did not cause any long-term loss of control of asthma. There were no signs of worsening of disease or tolerance to the effects of medication with regard to any clinical or functional variable examined, except for a decrease in the effect of formoterol on peak expiratory flow in the morning after the first two days of treatment. The addition of formoterol resulted in a substantial increase in peak expiratory flow in the morning during the first one to two days of treatment, followed by a slight decrease in both budesonide groups. The peak expiratory flow then remained stable and significantly higher than in the budesonide-only groups for the rest of the one-year study period. One possible explanation is the development of limited tolerance to the bronchodilating effect of formoterol during the early phase of regular treatment, as demonstrated in other studies.[11-16,18,19] Our findings suggest that such tolerance has little or no clinical significance.

It is important to emphasize that our conclusions may apply only when formoterol is given with an inhaled glucocorticoid.[33] Another limitation of our study is that patients underwent randomization only if they had stable asthma during the last 10 days of the run-in period, when all patients were treated with 1600 μg of budesonide daily. This is a relatively high dose of budesonide, considering that inhalation from a Turbuhaler delivers twice as much budesonide to the airways as inhalation from pressurized metered-dose inhalers.[34,35]

Our results support therapeutic guidelines that recommend the addition of a long-acting inhaled β_2-agonist to low doses of inhaled glucocorticoids in patients with persistent symptoms of asthma or less than optimal lung function.[3] Increasing the maintenance dose of inhaled glucocorticoids might be a more appropriate initial therapeutic step in patients with repeated severe exacerbations of asthma.

Supported by a grant from Astra Draco, Lund, Sweden.

APPENDIX

The following physicians, listed according to country, enrolled patients: Belgium — W. DeBacker, M. Deeraemer, P.-M. Mengeot, L. Siemons, J. Verhaert, and W. Vinken; Canada — M. Alexander, J. Bouchard, A. Day, A. Knight, J.-L. Malo, D. Marciniuk, J.G. Martin, S. Peters, B. Sanderi, B. Sproule, and D. Stubbing; the Netherlands — A. Baas, T.A. Bantje, J. Creemers, H. Sinninghe Damsté, W. Evers, S. Gans, A. Grecfhorst, H. Hassing, F. Maesen, M.J. Mülders, H.R. Pasma, Z. Pelikan, P.E. Postmus, I. Prins, R.M. Santana, M. Schrijver, A.P. Sips, R. Stalleert, L. van der Maas, and A.J. van Harreveld; Israel — J. Greif, D. Heimer, A.H. Rubin, and A. Wollner; Italy — F. Bariffi, F. Bonifazi, V. Brusasco, G. D'Amato, L. Fabbri, C. Franco, L. Gandola, C. Giuntini, E. Gramiccioni, V. Grassi, L. Marazzini, A. Rossi, A.M. Santolicandro, and C. Sturani; Luxembourg — J.-P. Parini; Norway — L. Bjermer and N. Ringdal; Spain — J.L. Alvarez Sala, P.L. Cabrera Navarro, S. Romero, J. Sanchis, V. Sobradillo, and H. Vereu; United Kingdom — G. Bavan, L.M. Campbell, D. Franklin, G.J. Gibson, R.C. Joshi, A. Knox, A.B. MacLean, R. Scott, R. Smith, A. Tattersfield, and J.P. Vernon. The following Astra employees were involved in the study: C.-A. Bauer (project leader), M. Best (data entry), C. Hultquist (medical advisor), F. Jackson (safety evaluation), A. Lennum (medical coordinator), S. Lindgren (safety evaluation), H. MacFarlane (computing), A. McLean (deputy project leader), M. Nevinson (medical coordinator), M.-Å. Persson (computing), and K. Svensson (statistician). The national medical monitors were: F. Bellemans, T. Ben-Or, S. Bordenave, M. Chiesa, I. Garcia, J. Haddon, S. Holthe, M. Huybrechts, A. Ning, H. Rijskamp, F. Stafford, and M. van den Dobbelsteen.

REFERENCES

1. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. Comparison of a β_2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. N Engl J Med 1991;325:388-92.
2. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Postma DS, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. Am Rev Respir Dis 1992;146:547-54.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Washington, D.C.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1995. (Publication no. 95-3659.)
4. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990;336:1391-6.
5. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of β-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992;326:501-6.
6. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N Engl J Med 1996;335:841-7.
7. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. N Engl J Med 1992;327:1420-5.
8. Kesten S, Chapman KR, Bruder I, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. Am Rev Respir Dis 1991;144:622-5.
9. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994;344:219-24.
10. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1481-8.

JAN. 30. 2006 2:38PM NOVARTIS C. I. P. (973) 781-8064 NO. 1071 P. 11

11. Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. Chest 1996;109:953-6.
12. Bhagat R, Kalra S, Swystun VA, Cockcroft DW. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. Chest 1995;108:1235-9. [Erratum, Chest 1996;109:592.]
13. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting β_2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. N Engl J Med 1992;327:1198-203.
14. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. Respir Med 1994;88:363-8.
15. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. Am J Med 1994;97:29-37.
16. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled β_2-agonists in asthma. N Engl J Med 1992;327:1204-8.
17. Tattersfield AE. Clinical pharmacology of long-acting beta-receptor agonists. Life Sci 1993;52:2161-9.
18. Cockcroft DW, Swystun VA, Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1485-9.
19. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness during and after treatment. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1170-4.
20. Lofdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists — friends or foes? Eur Respir J 1991;4:1161-5.
21. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal: official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;6:Suppl 16:5-40.
22. Roberts JA, Bradding P, Walls AF, et al. The influence of salmeterol xinafoate on mucosal inflammation in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145:Suppl:A418. abstract.
23. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1006-11.
24. Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. Thorax 1995;50:1067-61.
25. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 1995;95:843-52.
26. Whelan CJ, Johnson M, Vardey CJ. Comparison of the anti-inflammatory properties of formoterol, salbutamol and salmeterol in guinea-pig skin and lung. Br J Pharmacol 1993;110:613-8.
27. Erjefält I, Persson CG. Long duration and high potency of antieudative effects of formoterol in guinea-pig tracheobronchial airways. Am Rev Respir Dis 1991;144:788-91.
28. Advenier C, Qian Y, Koune JD, Mollmard M, Candenas ML, Naline E. Formoterol and salbutamol inhibit bradykinin- and histamine-induced airway microvascular leakage in guinea-pig. Br J Pharmacol 1992;105:793-8.
29. Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. Am J Physiol 1994;266:L461-L468.
30. Kallstrom BL, Sjoberg J, Waldeck B. The interaction between salmeterol and beta-2-adrenoceptor agonists with higher efficacy on guinea-pig trachea and human bronchus in vitro. Br J Pharmacol 1994;113:687-92.
31. Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JBD. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. Eur Respir J 1992;5: 1062-7. [Erratum, Eur Respir J 1993;6:150.]
32. Kesten S, Chapman KR, Broder I, et al. Sustained improvement in asthma with long-term use of formoterol fumarate. Ann Allergy 1992;69: 415-20.
33. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF, Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:688-95.
34. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. Eur Respir J 1994;7:1839-44.
35. Borgstrom L, Derom E, Stahl E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1636-40.

~~22~~ 179

ESSION NUMBER: 1998010543 MEDLINE
UMENT NUMBER: 98010543 PubMed ID: 9358137
LE: Effect of inhaled **formoterol** and **budesonide** on exacerbations of **asthma**. **Formoterol** and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group.
MENT: Comment in: ACP J Club. 1998 May-Jun;128(3):67
Comment in: N Engl J Med. 1997 Nov 13;337(20):1461-31
Comment in: N Engl J Med. 1998 Apr 9;338(15):1071-2; discussion 1072
Comment in: N Engl J Med. 1998 Apr 9;338(15):1072
Erratum in: N Engl J Med 1998 Jan 8;338(2):139
HOR: Pauwels R A; Lofdahl C G; Postma D S; Tattersfield A E; O'Byrne P; Barnes P J; Ullman A
PORATE SOURCE: Department of Respiratory Diseases, University Hospital, Ghent, Belgium.
RCE: NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, (1997 Nov 13) 337 (20) 1405-11.
Journal code: NOW; 0255562. ISSN: 0028-4793.
. COUNTRY: United States
(CLINICAL TRIAL)
Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)
(MULTICENTER STUDY)
(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL)
GUAGE: English
E SEGMENT: Abridged Index Medicus Journals; Priority Journals
RY MONTH: 199711
RY DATE: Entered STN: 19971224
Last Updated on STN: 19990129
Entered Medline: 19971113

BACKGROUND: The role of long-acting, inhaled beta2-agonists in treating **asthma** is uncertain. In a double-blind study, we evaluated the effects of adding inhaled **formoterol** to both lower and higher doses of the inhaled glucocorticoid **budesonide**. METHODS: After a four-week run-in period of treatment with **budesonide** (800 microg twice daily), 852 patients being treated with glucocorticoids were randomly assigned to one of four treatments given twice daily by means of a dry-powder inhaler (Turbuhaler): 100 microg of **budesonide** plus placebo, 100 microg of **budesonide** plus 12 microg of **formoterol**, 400 microg of **budesonide** plus placebo, or 400 microg of **budesonide** plus 12 microg of **formoterol**. Terbutaline was permitted as needed. Treatment continued for one year; we compared the frequency of exacerbations of **asthma**, symptoms, and lung function in the four groups. A severe exacerbation was defined by the need for oral glucocorticoids or a decrease in the peak flow to more than 30 percent below the base-line value on two consecutive days. RESULTS: The rates of severe and mild exacerbations were reduced by 26 percent and 40 percent, respectively, when **formoterol** was added to the lower dose of **budesonide**. The higher dose of **budesonide** alone reduced the rates of severe and mild exacerbations by 49 percent and 37 percent, respectively. Patients treated with **formoterol** and the higher dose of **budesonide** had the greatest reductions -- 63 percent and 62 percent, respectively. Symptoms of **asthma** and lung function improved with both **formoterol** and the higher dose of **budesonide**, but the improvements with **formoterol** were greater. CONCLUSIONS: In patients who have persistent symptoms of **asthma** despite treatment with inhaled glucocorticoids, the addition of **formoterol** to **budesonide** therapy or the use of a higher dose of **budesonide** may be beneficial. The addition of **formoterol** to **budesonide** therapy improves symptoms and lung function without lessening the control of **asthma**.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2007-11-3
375

Radicación N° 00009234

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 34294 de 21 de diciembre de 2005 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. **Documentos estudiados:**

1.1. Descripción: Folios: 3 a 30 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: 1 a 19 (folios: 31 a 33) como se radicó inicialmente
1 a 19 modificadas (folios: 46 a 48)
1 a 18 modificadas (folios: 131 a 134).

1.3. Prioridad: Folios: 50 a 78 (18-02-1999, GB 9903759.0).

2. **Objeto de invención:**

La presente solicitud se titula: "Combinaciones de un agonista de beta-2 (formoterol o una sal o un solvato de este) y un esteroide usadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas".

El objeto de la presente solicitud se refiere a combinaciones de un agonista de beta-2 y un esteroide, y a su uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas.

Según la descripción, el formoterol, particularmente en la forma de su sal de fumarato, es un broncodilatador utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas. El propionato de fluticasona es un corticosteroide antiinflamatorio.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que se puede obtener un beneficio terapéutico inesperado significativo, particularmente un beneficio terapéutico sinérgico, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas, mediante la utilización de una composición que contenga formoterol, o una sal o solvato del mismo, y propionato de fluticasona. Por ejemplo, es posible utilizar esta composición para reducir las dosificaciones de propionato de fluticasona requeridas para un efecto terapéutico dado, considerablemente comparadas con aquellas requeridas utilizando el tratamiento con propionato de fluticasona solamente, minimizando de esta manera los efectos secundarios posiblemente indeseables.

Se ha encontrado que las composiciones que contienen formoterol y propionato de fluticasona inducen una actividad anti-inflamatoria que es significativamente mayor que aquella inducida por formoterol o propionato de fluticasona solo, y que se puede

reducir de una manera significativa la cantidad de propionato de fluticasona necesaria para un efecto anti-inflamatorio dado cuando se utiliza mezclado con formoterol, reduciendo de este modo el riesgo de efectos secundarios indeseables por la exposición repedida al esteroide involucrado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas.

Lo que se revivindica como novedoso es lo siguiente:
Un composición farmacéutica, la cual comprende (A) formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de formoterol o de dicha sal, y (B) propionato de fluticasona.

3. **Respuesta a los argumentos del señor solicitante:**

3.1. Fundamentos con respecto a la Novedad:

El señor recurrente afirma lo siguiente respecto del documento WO 96/32151: "... resulta totalmente diferente de la materia objeto de la presente invención, ya que este último documento no hace ninguna mención acerca de las proporciones en peso entre el formoterol y el propionato de fluticasona, además se encuentra dirigido a un inhalador de dosis medida..." (Folios: 160 a 161).

Como se dijo en exámenes anteriores, este documento menciona que la fluticasona propionato puede estar combinada con uno o más principios activos entre los cuales está el formoterol. Así que la combinación de fluticasona propionato y formoterol ya se encontraba en el estado de la técnica y no es diferente a la de la presente solicitud. La composición de la solicitud estudiada está contenida dentro de lo que se encuentra en el documento WO 96/32151.

En relación con el documento WO 98/34595, el señor recurrente indica lo siguiente: "... en la referencia WO 98/34595 no se menciona la característica técnica de que las proporciones en peso de formoterol y propionato de fluticasona sean en un intervalo de 1:5 a 1:50 como sí se establece en la presente solicitud..." (Folios: 161 y 162).

En primer lugar, el documento WO 98/34595 menciona formulaciones en aerosol de un agonista β_2 como el formoterol y que puede estar combinado con un corticosteroide como la fluticasona; en segundo lugar, el hecho que no mencione rangos de proporciones en los cuales se encuentran dichos fármacos en la composición no significa que se pueda afirmar que en el estado de la técnica no se encontraban formulaciones de formoterol con fluticasona. En tercer lugar, las proporciones que menciona el señor recurrente son tan amplias y que son rangos con los cuales trabajaría la persona medianamente versada en la materia.

3.2. Fundamentos con respecto al Nivel Inventivo:

Con respecto de la revista **(1)** "Combination Therapy", el señor recurrente argumenta lo siguiente: "... si bien este documento revela el formoterol como un antagonista beta 2 y la fluticasona como un corticosteroide, también es cierto que revela principalmente estudios en pacientes donde se aplican tratamiento de dipropionato de beclometasona y salmeterol..." (Folios: 162 y 163).

En el artículo (1) se hace mención a la combinación de agonistas β_2 junto con corticosteroides como una alternativa para el tratamiento del asma aguda; si bien se mencionan otros tratamientos como los que menciona el señor recurrente, de todas

maneras hace referencia a la combinación de agonistas β_2 y corticosteroides, como se revela en la presente solicitud, es decir, la fluticasona es un corticosteroide y el formoterol es un agonistas β_2; para una persona medianamente versada en la materia sería obvio hacer una formulación de estos dos principios activos, puesto que ya estaba sugerido por la revista (1) la combinación de agonistas β_2 y corticosteroides para el tratamiento del asma.

En relación con el artículo 2 (Barnes y colaboradores), el señor recurrente señala lo siguiente: "... menciona los resultados obtenidos por la adición de salmoterol para el tratamiento con beclametasona dipropionato... se encontraron resultados similares con formoterol... los resultados que son referidos son para el formoterol en combinación con la budesonida y con BDP..." (Folios: 164 y 165).

Hay que tener en cuenta que en el artículo se hace mención que la fluticasona propionato se encuentra en la lista de corticosteroides usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias; asimismo, se menciona que puede ser adicionado a la terapia con corticosteroides tales como salmeterol o formoterol. Por lo cual este documento sí le sugiere a una persona medianamente versada en la materia la formulación de la presente solicitud, y dicho documento ya establecía la solución al problema técnico propuesta en la solicitud estudiada.

Con respecto del documento D3 el señor recurrente afirma: "... Si bien este documento revela el efecto del formoterol inhalado, también es cierto que enseña o sugiere que se emplean dosis de 24 microgramos dos veces al día durante un periodo de ocho meses en sujetos que ya utilizaban corticosteroides inhalados..." (Folios: 165 y 166).

Como se explicó con antelación, el documento D3 menciona el efecto del formoterol en el control del asma en pacientes asmáticos empleando corticosteroides; se explica que el formoterol es un fármaco seguro cuando se emplea por inhalación junto con corticosteroides. Aunque no se habla de una formulación como tal de formoterol con corticosteroides, los documentos (1) y (2) sí hacían referencia a composiciones con agonistas β_2 junto con corticosteroides, por lo cual para una persona medianamente versada en la materia sería obvia la composición de formoterol y fluticasona de la presente solicitud.

3.3. Fundamentos con respecto a los argumentos del recurrente en relación con las respuestas de la Oficina:

El señor recurrente manifiesta lo siguiente: "... la prueba compara el efecto del tratamiento con propionato de fluticasona solo, con el fumarato de formoterol solo y con una combinación de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol de la presente invención... con la presente invención produjo un efecto anti-inflamatorio sinérgico significativo aún cuando las dosificaciones fueran muy bajas..." (Folios: 169 y 170).

En primer lugar, la composición de la presente solicitud carece de Novedad por cuanto se encontraron documentos donde ya se encontraban formulaciones de formoterol con fluticasona, en segundo lugar, los artículos de revista que se citaron como anterioridades ya revelaban el efecto mejorado al combinar un agonista β2 (formoterol) con un corticosteroide (fluticasona), por lo cual una persona medianamente versada en la materia esperaría un efecto sinérgico entre estos dos fármacos, por lo cual se reitera que la solicitud carece también de Nivel Inventivo.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 34294 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 18 (folios: 135 a 138).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 28 de noviembre de 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 2402	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. 202005