

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-028806-00005-0000

Fecha: 2008-02-25 16:53:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03.028.806
Asunto : Solicitud de patente para: **"Nuevas
composiciones farmacéuticas que contienen
epinastina y pseudoefedrina"**.
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha
de solicitud : 4 de Abril de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No.13295 notificado por fijación en lista del 19 de Octubre de 2007. Con memorial radicado el 28 de Diciembre de 2007 solicité prórroga para atender al Oficio No.13295.

2. Mediante el Oficio No.13295 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. **CLARIDAD**

CAPÍTULO REIVINDICATORIO:

Con relación al capítulo reivindicatorio su Despacho cita lo siguiente:

"En las reivindicaciones 1-3, 5 y 7 no se identifica claramente cual es la cantidad eficaz del antihistamínico epinastina ni del descongestionante pseudoefedrina".

"Las reivindicaciones 10-11 se refieren al uso de la formulación de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento de enfermedades de origen alérgico como la rinitis y congestión de las trompas de Eustaquio, entre otras".

4. Evaluación del nivel inventivo:

El examinador afirma que D1 (US 5314697) y D2 (WO9915203) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 9, debido en forma resumida a lo siguiente:

"D1 enseña una composición oral con una película de recubrimiento para liberación extendida, que contiene como descongestionante nasal pseudoefedrina sulfato en un único núcleo de matriz polimérica y una capa recubierta sobre dicho núcleo, la cual contiene una antihistamina no sedante como loratadina.

Afirma su Despacho que este documento difiere de la composición de la invención en que esta incluye como fármaco antihistamínico epinastina, la cual al igual que loratadina es una antihistamina policíclica, que tiene una selectiva y periférica acción antagonista- H_1 .

Con relación a D2 su Despacho enuncia que dicho documento difiere de la composición de la invención en que esta incluye como fármaco descongestionante pseudoefedrina, el cual es el isómero óptico dextrógiro de la efedrina; y en que la composición es para administración oral.

Concluye su Despacho que al combinar las enseñanzas de D1, la cual solo se diferencia de la invención en que contiene como fármaco antihistamínico loratadina, en lugar de epinastina y D2, que aun cuando posee como fármaco antihistamínico epinastina, no contiene como agente descongestionante pseudoefedrina, el cual es isómero óptico destrógiro de la efedrina, por lo tanto sugiere el uso de la primera (pseudoefedrina) dentro de la formulación, y que aun cuando es administrada por vía tópica, también sugiere otro tipo de administración como por ejemplo la oral. Por lo tanto, al efectuar el reemplazo en una formulación farmacéutica oral, de una antihistamina conocida comúnmente en

el estado de la técnica como loratadina, por ejemplo (como enseña D1) por otra como epinastina (contenida en la anterioridad D2), se obtendría la composición reivindicada en la cláusula 1.

5. Modificación a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender las anteriores observaciones y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 7 reivindicaciones.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se incluyó los rangos de concentración de los ingredientes activos, tal como lo requirió su Despacho. Así mismo, las reivindicaciones de uso de una tableta de dos capas se cancelaron del capítulo reivindicatorio.

De conformidad con las anteriores modificaciones se supera las observaciones de claridad efectuadas por su Despacho.

6. Argumentos en favor del nivel inventivo de la presente invención:

El artículo 18 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

"Se considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De conformidad con el anterior artículo, me permito exponer el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente a los documentos citados por su Despacho D1 (US 5314697) y D2 (WO9915203):

Mi representada respetuosamente enuncia que no está de acuerdo con la evaluación del nivel inventivo realizada por el Examinador con base en los documentos D1 y D2 en comparación con las reivindicaciones actualmente en trámite de la presente solicitud.

Aunque se puede considerar que el documento D1 es la anterioridad más cercana discrepamos respecto a que el documento D2 dirigido únicamente a formulaciones líquidas tópicas tales como aerosoles nasales o gotas para los ojos sea considerada por el Examinador como una anterioridad comparable o equivalente con el documento D1.

No se justifica comparar simplemente la divulgación de características contenidas en los documentos D1 y D2 con las características que son inherentes de acuerdo con las reivindicaciones de la presente solicitud y escoger o combinar las características de los documentos D1 y D2 juntos para llegar al objeto de nuestra invención.

Un punto muy importante es que las formulaciones tópicas o líquidas son significativamente diferentes a las formulaciones orales, no sólo con respecto a la composición física sino también con relación al problema a ser resuelto por las formulaciones o el propósito pretendido por las formulaciones. Las formulaciones orales están dirigidas a ser efectivas sistemáticamente dado que son deglutidas y los ingredientes activos son resorbidos y distribuidos a través del flujo sanguíneo mientras que las formulaciones tópicas son aplicadas directamente al órgano objetivo y el efecto de las mismas normalmente está muy limitado al objetivo.

Siempre que se seleccionan y combinan arbitrariamente diversas características de anterioridades del estado de la técnica sin mediar un fundamento respecto al porque el técnico en la materia los combinaría, es posible,

formalmente, destruir la altura inventiva de cualquier invención.

Por consiguiente, no se puede ver el motivo por el cual una persona versada en la materia escogería las características reveladas respecto a la formulación tópica del documento D2 y las combinaría con las características de la composición oral del documento D1.

Aunque la persona versada en la materia podría llegar a la invención al escoger simplemente las características de las anterioridades, el no alcanzaría dicho punto sin estar motivado para hacerlo. El Examinador guarda completo silencio respecto a la motivación. Dicha motivación podría ser, por ejemplo, la expectativa de una mejora en la eficacia o reducción de efectos secundarios, sin embargo no existe ninguna guía respecto a dichas expectativas en las anterioridades mencionadas.

Adicionalmente, con relación al análisis de la reivindicación 1, mi representada indica que el documento D2 revela la Epinastina únicamente dentro de un listado, más no ahonda respecto a este ingrediente activo ni lo revela dentro de un Ejemplo. ¿Por qué se vería motivada una persona versada

en la materia a escoger este ingrediente activo del documento D2 y a reemplazar la loratadina divulgada en el documento D1 por la epinastina?.

El Examinador claramente cae en un análisis expost facto de la presente solicitud, el cual se encuentra prohibido de acuerdo con el manual Andino de Patentes (**hindsight**), en lugar de presentar argumentos respecto a por qué el experto en el arte estaría motivado a combinar las características de las anterioridades en el estado de la técnica para llegar a la invención del solicitante.

Tampoco mi representada entiende por qué el Examinador colocó un "Sí" en la columna bajo el documento D2 con relación a la reivindicación 3, la cual está dirigida a la liberación sostenida del componente pseudoefredina y a la liberación inmediata de epinastina. Ambos componentes deben ser componentes sólidos (orales), mientras que en el documento D2 no revela una epinastina de forma sólida (liberación inmediata).

Con el fin de diferenciar más claramente el objeto reivindicado de las enseñanzas dadas en las anterioridades,

69

hemos limitado las reivindicaciones a composiciones farmacéuticas en forma de una tableta bicapa que únicamente lleva una cantidad definida de las sustancias activas pseudoefredina y epinastina.

No hay ningún indicio en las anterioridades que haga de la combinación, la presente invención obvia, por ejemplo:

- a) que ésta combinación podría mejorar la acción terapéutica (la cual únicamente puede ser y de hecho fue comprobada por medio de estudios clínicos),
- b) que la combinación no produciría ningún efecto adverso o efectos secundarios negativos (los cuales son muy comunes y son la razón por la cual la mayoría de medicamentos contienen un solo ingrediente activo) y
- c) que la composición farmacéutica que contiene la combinación sería estable (aún para los portadores y excipientes usuales, se necesitan estudios de estabilidad rutinarios con anterioridad al desarrollo de una nueva formulación para un

medicamento específico; por lo tanto, la compatibilidad de los dos ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas *in vivo* no es de ninguna manera auto evidente.

De hecho la composición que se define en las reivindicaciones modificadas muestra ventajas sorprendentes sobre las anterioridades del estado de la técnica.

La comparación de una combinación de epinastina y pseudoefedrina con una combinación de loratadina y pseudoefedrina demuestra la relevancia del literal b) mencionado anteriormente: El siguiente estudio publicado en Rev Alerg Mex. 2004 Ene-Geb; 51(1):23-8¹. Dicho estudio se adjunta con este escrito para su información.

El estudio prueba que la escogencia del antihistamínico dentro de una combinación de un antihistamínico con pseudoefedrina tiene una importante relevancia en la frecuencia de los efectos secundarios de la combinación. Se considera que esta diferencia entre dos combinaciones de

¹ EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLINICA DE EPINASTINA MAS PSEUDOEFEEDRINA VS LORATADINA MAS PSEUDOEFEEDRINA EN RINITIS ALERGICA PERENNE.

antihistamínico + pseudoefedrina tiene importancia clínica para los pacientes (ver el resumen, la penúltima oración bajo el título "resultados").

Dado que todas las características mencionadas anteriormente son totalmente necesarias para un medicamento y que estas no pueden ser fácilmente anticipadas por ningún experto en la técnica, el hecho de que la presente combinación cumpla con los tres criterios no era obvio en vista de las anterioridades en el estado de la técnica. Por consiguiente, sin aplicar el análisis expost facto (hindsight), las presentes reivindicaciones cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Por consiguiente, dados los resultados comparativos, no era obvio para un técnico versado en la materia que la administración de una combinación de un antihistamínico con un descongestionante nasal produciría una disminución del bloqueo nasal y de los síntomas de la rinorrea. Los efectos de las sustancias activas en el cuerpo humano no son predecibles, es por esta razón que los productos farmacéuticos nuevos son registrados exclusivamente por las

autoridades nacionales de salud una vez su efecto benéfico (esto es, actividad) y su seguridad han sido demostradas por medio de estudios clínicos en pacientes.

Por consiguiente, la disminución del bloqueo nasal y de los síntomas de rinorrea que se hallaron para la combinación en comparación con la epinastina sola no eran predecibles para un experto en la técnica. El afirmar lo contrario es simplemente análisis ex post facto (**hindsight**). El resultado positivo del estudio no pudo haberse pronosticado de ninguna manera con anticipación.

Con el fin de demostrar la mejoría sorprendente debido a la combinación de los dos medicamentos, sírvanse encontrar adjunto información (ver tablas adjuntas²) que demuestran que la administración de una combinación de epinastina con pseudoefedrina es más eficaz que la administración de epinastina sola.

Las tablas arriba citadas se tomaron de la fase III del estudio clínico realizado por **Boehringer Inhelheim**

² TABLA 11.4.1.2:11 Intensity of Perennial Allergic Rhinitis Symptoms Nasal Blockage ITT Analysis; TABLE 11.4.1.2:12 Intensity of Perennial Allergic Rhinitis Symptoms Rhinorrhea ITT Analysis.

International GmgH y muestran los efectos ventajosos de la combinación de Epinastina y Pseudoefedrina.

El objeto de esta fase III del estudio era comparar la eficacia y seguridad de una tableta de combinación de dosis fija de liberación lenta que contenía Epinastina (10 mg) y Pseudoefedrina (120 mg) (N = 47 pacientes) frente a una tableta de 10 mg de Epinastina sola (N = 50). Ambos tratamientos fueron administrados dos veces al día.

Los pacientes fueron examinados el día de inscripción (visita 1) y sometidos a un período de "asentamiento" de una semana (durante esta semana los pacientes recibieron placebo mas no medicamento).

Después del periodo de "asentamiento" se examinó nuevamente a los pacientes (visita 2). Posteriormente, los pacientes recibieron una de las dos terapias por cuatro (4) semanas (un examen después de cada semana de tratamiento; visitas 3 a 6).

Como puede observar en la (Tabla 11.4.1.2:11 anexa con este escrito) en la visita uno el 97.8% del grupo de Epinastina +

Pseudoefedrina y el 96% del grupo de Epinastina padecía bloqueo nasal de moderado a severo (síntoma típico de rinitis alérgica). Después de 4 semanas de tratamiento (visita 6) solamente el 34.9% de los pacientes que recibían la combinación de Epinastina y Pseudoefedrina padecía de bloqueo nasal severo, mientras que el 51.1% de los pacientes que recibían Epinastina padecía de dicho síntoma.

Esto también es válido con relación al síntoma de rinorrea, otro síntoma típico de rinitis alérgica. Como se desprende de la (tabla 11.4.1.212, anexa con este escrito) en la visita uno el 63.8% del grupo de Epinastina + Pseudoefedrina y el 62% del grupo de Epinastina tenían rinorrea moderada o severa.

Después de 4 semanas de tratamiento (visita 6) solamente el 16.3% de los pacientes que estaban recibiendo la combinación de Epinastina + Pseudoefedrina padecían de dichos síntomas de forma moderada o severa mientras que en el grupo de Epinastina el 23.5% padecía de dichos síntomas de una forma moderada a severa.

En conclusión, ambas tablas muestran que la combinación fija de los medicamentos Epinastina y Pseudoefedrina fue más efectiva que la Epinastina sola.

Este resultado no pudo haber sido esperado a partir de la anterioridad 1 o de la anterioridad 2 o de una combinación de ambas anterioridades.

Adicionalmente, como mencionamos anteriormente, se adjunta un resumen de la publicación (Rev Alerg Mex. 2004 Ene-Geb; 51(1):23-8). Esta referencia describe los resultados de un estudio clínico en donde los pacientes fueron tratados con una combinación de Epinastina (10 mg) + Pseudoefedrina (120 mg) o Loratadina (5 mg) + Pseudoefedrina (120 mg). La Loratadina es un compuesto antihistamínico.

Como se desprende de los resultados, la frecuencia de los efectos secundarios fue más alta en el grupo que recibía la combinación de Loratadina + Pseudoefedrina que en el grupo de recibía Epinastina + Pseudoefedrina (ver última oración del párrafo con el título: RESULTADOS).

Los datos mencionados anteriormente demuestran claramente que la combinación de Epinastina + Pseudoefedrina es más eficaz que la Epinastina sola y que la combinación de Epinastina + Pseudoefedrina tiene menos efectos secundarios que la combinación Loratadina + pseudoefedrina, no obstante la dosis de Loratadina era inferior a la dosis de epinastina.

Por consiguiente, la enseñanza técnica de la reivindicación 1 y de la reivindicación 2 si tienen características significativas y representan un notable progreso con respecto a la combinación de la anterioridad 1 y de la anterioridad 2. Los sorprendentes menores efectos secundarios de la combinación de epinastina y pseudoefedrina no eran ni deducibles ni obvios a partir de las anterioridades del estado de la técnica, citadas por su Despacho D1 y/o D2.

Adicionalmente, y teniendo en cuenta las reivindicaciones modificadas, se tiene que ni la anterioridad D1 ni la anterioridad D2 mencionan una tableta bicapa como una forma posible de dosificación farmacéutica.

7. Concesión de una solicitud foránea:

Por último, aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta.

Por lo tanto informamos a su Despacho que la presente invención fue otorgada en Australia, Bielorrusia, China, Eurasia, Hong Kong, India, México, Nueva Zelanda, las Filipinas, Rusia, Singapur, Taiwán, Ucrania, Uzbekistán, Sudáfrica y los Estados Unidos de América, lo cual demuestra que los examinadores de otros países consideraron que la presente invención además de ser novedosa cumple con el requisito de altura inventiva.

8. Conclusión:

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito, se concluye que la presente invención además de ser novedosa como lo ha reconocido su Despacho, también cumple con el requisito de altura inventiva, establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

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

9. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Copia del artículo "*Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de epinastina más pseudoefedrina vs loratadina más pseudoefedrina en rinitis alérgica perenne, Volumen 51, Número 1, 2004.*"
- Tabla 11.4.1.2:11 Intensity of Perennial Allergic Rhinitis Symptoms Nasal Blockage ITT.
- Tabla 11.4.1.2:12 Intensity of Perennial Allergic Rhinitis Symptoms Rhinorrhea ITT Analysis.

Bogotá,

Señora Jefe,



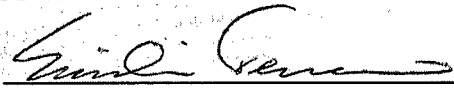
EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-09255-841-003-8

007 MGT\MGT\ID-119819\WPCL9255

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOERINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania 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: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>03.028.806</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones, para subsanar las observaciones del examen de fondo.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-14,174</u> Fecha: <u>18 de febrero de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Una tableta de dos capas que comprenden como compuestos farmacéuticamente activos una combinación de una cantidad eficaz como antihistamínica de 2 a 20 mg de epinastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de una cantidad eficaz como descongestionante de 5 a 240 mg de pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y que comprenden además vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, con la condición de que la composición no ha de contener ningún antagonista de leucotrienos.

2. Una tableta de dos capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene como ingredientes activos solamente una cantidad eficaz como antihistamínica de 2 a 20 mg de epinastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad eficaz como descongestionante de 5 a 240 mg de pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Una tableta de dos capas de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que proporciona una liberación prolongada de la cantidad eficaz como descongestionante de pseudoefedrina y una liberación inmediata de una cantidad eficaz como antihistamínica de epinastina.

4. Una tableta de dos capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde una primera capa A, proporciona la liberación prolongada de pseudoefedrina, comprende una cantidad eficaz como descongestionante de 5 a 240 mg de pseudoefedrina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y donde una segunda capa B, proporciona la liberación inmediata de epinastina, comprende una cantidad eficaz como antihistamínica de 2 a 20 mg de epinastina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Una tableta de dos capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque adicionalmente contiene un revestimiento C de tabletas que consta de excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Una tableta de dos capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la capa A comprende una cantidad eficaz como descongestionante de 5 a 240 mg de pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz de un polímero hidrofílico hinchable.

7. Una tableta de dos capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada porque la capa A comprende 120 mg de pseudoefedrina y la capa B comprende 10 mg de epinastina-HCl.

Artículo original

Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de epinastina más pseudoefedrina vs loratadina más pseudoefedrina en rinitis alérgica perenne

Dante Hernández Colín,* Sandra Nora González Díaz,** Ricardo Rodríguez Medina,** Daniel Aguilar Ángeles,**
Jaime González Gámez,¹ Martín Becerril Ángeles,² Modesto Orsa Solano,³ Rafael Domínguez Henkel,⁴ Carlos
Segovia Aysla⁴

Resumen

Antecedentes: desde hace años se investigan y ensayan diversos fármacos para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y sus síntomas: antiinflamatorios de tipo esteroide, inmunoterapia y antihistamínicos. Puesto que la primera generación de estos últimos originaba diversos efectos colaterales, la investigación farmacológica se orientó a la búsqueda de formulaciones con la misma o mayor eficacia, pero con menores efectos sobre el SNC.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de epinastina 10 mg más pseudoefedrina 120 mg con loratadina 5 mg más pseudoefedrina 120 mg, dos veces al día, en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne.

Material y métodos: estudio comparativo, al azar, abierto, prospectivo, longitudinal y multicéntrico. Se estudiaron 62 pacientes con edad promedio y desviación estándar de 26.17 ± 9.75 años y con límites de edad de 13 y 56 años con diagnóstico de rinitis alérgica perenne, que asistieron a la consulta externa de los diferentes servicios de alergia de las instituciones participantes. A todos los pacientes se les practicó: historia clínica completa, exploración física, medición de signos vitales, exploración nasal, calificación de los síntomas alérgicos y registro diario. Además, lavado durante una semana; el tratamiento farmacológico se administró por espacio de dos semanas. Los síntomas referidos por el paciente y los hallazgos a la exploración física en las diferentes visitas, así como los hallazgos rinoscópicos, se evaluaron mediante una escala de cinco parámetros de rinitis. El grado de tolerancia a los medicamentos se evaluó con base en la frecuencia y gravedad de los efectos adversos.

Resultados: la evaluación clínica basal arrojó una puntuación, para la media de la calificación de síntomas, de 9.12 ± 2.78 para el grupo epinastina y de 7.90 ± 2.7 para el grupo loratadina. La calificación promedio basal de signos en el grupo con epinastina fue de 9.12 ± 2.78 , en tanto que para el grupo con loratadina la calificación basal media fue de 7.90 ± 2.7 . Los efectos adversos registrados fueron: tres casos de somnolencia, uno de mareo y uno de ansiedad en los pacientes del grupo loratadina y un caso de somnolencia y uno de dismenorrea en el grupo epinastina. Si bien no alcanzó diferencia estadísticamente significativa, sí es importante desde el punto de vista clínico para el paciente. La frecuencia de eventos adversos fue mayor en el grupo loratadina.

Conclusión: ambos fármacos son eficaces para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne.

Palabras clave: rinitis alérgica perenne, antihistamínicos, epinastina, loratadina, pseudoefedrina, eventos adversos.

Hernández Colín D, et al. Evaluación de la eficacia y seguridad clínica de epinastina más pseudoefedrina vs loratadina más pseudoefedrina en rinitis alérgica perenne. Revista Alergia México 2004;51(1):23-28.

Abstract

Background: Several drugs for the treatment of perennial allergic rhinitis and its symptoms have been investigated since some years ago. These drugs are: steroidal-type immunoregulators, immunotherapy and antihistamines. Because of first generation of the last ones originated several side effects, pharmacological research was oriented to the search of formulas with the same or higher efficacy, but with fewer effects on central nervous system.

Objective: To compare the efficacy and safety of epinastine 10 mg plus pseudoephedrine 120 mg vs loratadine 5 mg plus pseudoephedrine 120 mg, twice a day, in the treatment of perennial allergic rhinitis.

Material and methods: A comparative, random, open, prospective, longitudinal and multicenter study was made in 62 patients with an average age of 26.17 ± 9.75 years (13-56 years) with diagnosis of perennial allergic rhinitis, who attended to external consultation of the different departments of allergy of the participant institutions. All patients were submitted to: complete clinical history, physical exploration, measurement of vital signs, nasal exploration, qualification of allergic symptoms and record of daily symptoms. Moreover, washout during a week and pharmacological treatment was given during two weeks. Symptoms referred by

patient and findings of physical exploration during the different visits, as well as rhinoscopic findings, were assessed by a scale of five parameters of rhinitis. Tolerance grade of drugs was assessed based on frequency and severity of side effects.

Results: According to the basal clinical assessment symptoms qualification of patients of groups of epinastine and loratadine was of 9.12 ± 2.78 and 7.80 ± 2.7 , respectively. Seven side effects appeared: three cases of somnolence, one of sickness and one of anxiety in patients of group of loratadine and one case of somnolence and one of dysmenorrhea in the subjects of group of epinastine. Although it did not have statistically significant difference, it is clinically important for patients. Frequency of side effects was higher in the loratadine group.

Conclusion: Both drugs are efficient for the treatment of perennial allergic rhinitis.

Key words: perennial allergic rhinitis, antihistamines, epinastine, loratadine, pseudoephedrine, side effects.

Hernández Colín D, et al. Assessment of the clinical efficacy and safety of epinastine plus pseudoephedrine vs loratadine plus pseudoephedrine in perennial allergic rhinitis. *Revista Alergia México* 2004;51(1):23-28.

Antecedentes

La rinitis alérgica perenne se distingue clínicamente por rinorrea hialina, estornudos, prurito y congestión nasal y prurito en el paladar. Es una inflamación de la mucosa nasal con participación de la IgE, que ante la presencia de un alérgeno libera histamina y otros mediadores que interactúan y originan los síntomas. En Estados Unidos, la frecuencia de rinitis alérgica es del 20% en personas mayores de 20 años de edad. En la República Mexicana, la prevalencia es del 19.6%.¹ En los estudios histopatológicos de los pacientes con esta afección se encuentra aumentado el número de células cebadas y elevadas las concentraciones de histamina y prostaglandinas, que son los principales mediadores de las reacciones alérgicas.^{2,3}

La rinitis alérgica perenne sobreviene como una reacción a los alérgenos: epitelio de descamación de la caspa de los animales o de las cucarachas, hongos, materiales procesados o productos químicos utilizados en la industria, o el polvo que se acumula en el sitio de trabajo y en el hogar. El polvo casero contiene ácaros: *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, que pueden aparecer solos o juntos en el polvo casero. Los ácaros del polvo se alimentan de los desechos de la piel humana y cubren su material digestivo con una proteína específica para su

eliminación posterior como parte de la materia fecal. Los ácaros del polvo coexisten permanentemente en los climas cálidos y húmedos; sin embargo, su presencia disminuye durante el invierno en los climas fríos, por la ausencia de humedad en el interior de las casas.⁴

Para combatir este tipo de enfermedades se ha ensayado con diversos tipos de fármacos antiinflamatorios de tipo esteroide, inmunoterapia y antihistamínicos.^{1,4,5} De estos últimos, la primera generación originaba muchos efectos colaterales: somnolencia y disminución de la capacidad para desempeñar trabajos de precisión. Este hecho motivó que la investigación farmacológica buscara antihistamínicos que, con el mismo o mayor grado de eficacia, tuvieran menores efectos adversos.^{2,1}

La epinastina es un antihistamínico de segunda generación con excelente actividad antialérgica, demostrada en estudios farmacológicos en animales y humanos.^{4,5} En estudios comparativos, la epinastina ha demostrado ser igual o más potente que ketotifeno, azelastina, terfenadina, astemizol, loratadina, fexofenadina y difenhidramina.^{3,1} Tiene, entre otras acciones, actividad selectiva en los receptores H₁ periféricos bloqueándolos de forma reversible, inhibe la liberación de histamina y la captación de calcio por las células cebadas.

Su componente principal y sus metabolitos son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no produce efectos colaterales sobre el SNC.^{6,7}

A pesar de la variabilidad en la respuesta antihistamínica de un paciente a otro con los antihistamínicos conocidos, en estudios clínicos realizados en voluntarios la respuesta a la epinastina es satisfactoria y uniforme. En estudios farmacológicos efectuados en humanos se ha observado respuesta terapéutica en menos de dos horas posteriores a la administración de 20 mg como dosis única diaria, y con duración del efecto terapéutico, incluso durante 24 horas.

* Hospital Civil Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.

** Hospital Universitario de Nuevo León.

*** Hospital General de Zona núm. 30, IMSS.

**** Hospital Juárez de México, México, DF.

¹ Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE.

² Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

³ Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE.

⁴ Boehringer Ingelheim Promeco, México.

Recibido: noviembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en Internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En estudios clínicos realizados en voluntarios sanos se ha observado que con dosis incluso de 100 mg en una sola toma, no sobrevienen efectos colaterales mayores que los observados con placebo. Además, el efecto terapéutico persiste sin necesidad de incrementar la dosis durante su administración crónica.^{8,9,10}

Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia de epinastina demuestran que su absorción por vía oral es rápida y uniforme.^{11,12} Su efecto sobre los receptores H1 periféricos y las células cebadas la hacen efectiva para prevenir reacciones alérgicas ante estímulos externos (asma alérgica), atacar cuadros alérgicos ya establecidos (urticaria por alimentos) y para prevenir que estos últimos se perpetúen (evita la cronicidad de los cuadros).

Se han realizado estudios comparativos con algunos antihistamínicos de primera y segunda generación y con placebo, y se ha encontrado que la epinastina tiene excelente efecto terapéutico en rinitis alérgica (sobre todo del tipo perenne), conjuntivitis alérgica, urticaria alérgica y no alérgica y como tratamiento coadyuvante en eccema atópico, prurito y asma. Estos mismos estudios han demostrado que la coexistencia de efectos colaterales es muy rara y leve y no se ha comprobado que haya interacciones farmacológicas con alcohol o barbitúricos.¹³

Objetivo

Esta investigación se efectuó para comparar la eficacia y seguridad clínica de epinastina más pseudoefedrina *versus* loratadina más pseudoefedrina en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne.

Material y métodos

Estudio prospectivo, al azar, abierto, comparativo, con grupo paralelo, longitudinal, de tres semanas de duración, efectuado en pacientes ambulatorios con diagnóstico de rinitis alérgica perenne. La primera semana fue de lavado, seguida de dos semanas de tratamiento y evaluación. Los pacientes se incorporaron al grupo de estudio luego de haber firmado la carta de aceptación del consentimiento informado.

A quienes cumplieron los criterios de inclusión, luego de una semana de lavado, se les administraron, por vía oral, al azar, cada 12 horas, tabletas en dosis de 10 mg de epinastina más 120 mg de pseudoefedrina, o 5 mg de loratadina, más 120 mg de pseudoefedrina dos veces al día, por vía oral, durante dos semanas.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de rinitis alérgica perenne, tener más de 12 años de edad, firmar un consentimiento informado de aceptación a participar en el estudio basado en los lineamientos del comité de ética de la institución, una calificación mínima de cuatro puntos en la escala clínica de rinitis alérgica y prick o pruebas intradérmicas positivas a uno o más aeroalergenos intramuros.

Se excluyó del estudio a quienes reunieran una o más de las siguientes situaciones: 1) carecer de diagnóstico documentado de rinitis alérgica perenne; 2) embarazo o ausencia de métodos eficaces para la anticoncepción; 3) incapacidad para comprender, aceptar o seguir las instrucciones del protocolo; 4) antecedentes de reacciones adversas graves a los antihistamínicos; 5) haber recibido tratamiento con calcioantagonistas durante siete días previos al inicio del tratamiento; 6) estar en tratamiento para inmunoterapia, etc.; 7) estar en tratamiento con astemizol o esteroides durante los últimos 30 días; 8) haber sido tratados con cromoglicato o antibióticos durante siete días previos al tratamiento; 9) estar en tratamiento actual e imposibilitados para suspender la administración de ketotifeno o anticolinérgicos; 10) padecer enfermedades endocrinas descompensadas, rinitis atrófica, rinitis por sensibilidad al ácido acetilsalicílico, rinitis infecciosa aguda o crónica, sinusitis infecciosa aguda o crónica, asma, glaucoma, insuficiencia hepática o renal definida por: AST (TGO) o ALT (TGP) más de dos veces el límite superior normal; 11) creatinina sérica > 2.0 mg/dL; 12) disfunción plaquetaria por enfermedad o por fármacos; 13) padecimientos oncológicos; 14) alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio: leucopenia (leucocitos < 5,000 cel/mm³, cantidad de plaquetas menor de 100,000/mm³, bilirrubina total mayor de 2 mg/dL; 15) desviación septal nasal, pólipos o alteraciones anatómicas estructurales; 16) cualquier alteración en el electrocardiograma, o arritmias cardíacas documentadas; 17) haber ingerido cualquier tipo de medicamento en investigación durante los 30 días previos al inicio del tratamiento y 18) haber sido previamente incluidos en este protocolo.

Se eliminó del estudio a los pacientes en quienes se incrementaron los signos o síntomas o padecieron efectos adversos graves o no se apegaron al protocolo. Las primeras dos situaciones se consideraron en el análisis de eficacia y seguridad.

Durante el periodo de selección (visita 1) y observación de los criterios señalados se realizó la historia clínica y ex-

ploración física nasal completas; se evaluaron los síntomas de rinitis, la información de laboratorio y el electrocardiograma de 12 derivaciones, previos a la asignación por azar del paciente a alguno de los dos grupos. A todas las mujeres en edad fértil se les realizó una prueba inmunológica de embarazo. Se anotaron todos los medicamentos concomitantes tomados dentro de un mes previo.

Durante la segunda y cuarta visitas a todos los pacientes se les midió: la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura. Se hizo una exploración física nasal y se calificaron los síntomas de rinitis. Se valoró el grado de apego al tratamiento y se reportaron los eventos adversos referidos voluntariamente por el paciente y la ingestión o administración de cualquier medicamento concomitante.

Al término de la segunda semana de tratamiento a todos los individuos del estudio se les practicó exploración física y nasal completas; se calificaron los síntomas de rinitis y evaluaron los informes de laboratorio, del electrocardiograma y el apego al tratamiento. Se reportaron los eventos adversos referidos voluntariamente por el paciente y la administración de medicamentos concomitantes.

La evaluación de los síntomas (rinorrea, prurito nasal o faríngeo, estornudos, lagrimeo y obstrucción nasal) se hizo con base en tres parámetros (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = severo). Se consideraron leves cuando no se alteraron las actividades diarias del paciente; moderados cuando la intensidad trastornó las actividades diarias y severo cuando la intensidad impidió la realización de las actividades cotidianas.

Durante el momento de la visita a todos los pacientes se les solicitó que marcaran, en una escala visual análoga, la presencia o ausencia total de síntomas: descarga nasal, comezón en la nariz o garganta, estornudos, lagrimeo y nariz tapada.

La evaluación de la inocuidad del fármaco se efectuó mediante el reporte de episodios adversos.

El análisis estadístico se realizó con el paquete informático SAS (SAS Institute).

En ambos grupos se compararon las características basales y demográficas mediante la prueba de Mantel-Hanzel para las variables categóricas y la prueba de T para las variables continuas. Las variables de eficacia se analizaron por visita y al término del tratamiento. La evaluación de la calificación de síntomas se efectuó mediante el análisis de todos los síntomas por medio de la prueba de la ji al cuadrado.

Los síntomas totales por día se analizaron con pruebas no paramétricas. El informe de la exploración física, signos vitales y determinaciones de laboratorio se analizó con pruebas estadísticas descriptivas. Los grupos de tratamiento se compararon de la misma forma. Los valores de laboratorio anormales durante el transcurso del estudio se evaluaron con la prueba de McNemar.

Los episodios adversos se reportaron como el porcentaje de pacientes con un síntoma en particular en el grupo de tratamiento. El número total de pacientes que sufrieron reacciones adversas, en el grupo de tratamiento, se comparó con el uso de la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se incluyeron 62 pacientes (30 hombres y 32 mujeres) con edad promedio de 26.17 ± 9.75 años (30 hombres y 32 mujeres), con una media de peso de 62.2 kg y 160 cm de talla; de éstos 31 se incorporaron al grupo epinastina más pseudoefedrina y 31 al de loratadina más pseudoefedrina. Sólo 59 pacientes concluyeron el estudio. De los tres abandonos, dos fueron por eventos adversos; uno por cada uno de los grupos de tratamiento y en el grupo loratadina se perdió un paciente en el seguimiento.

La respuesta cutánea a los diferentes alérgenos resultó positiva al polvo casero en 52 pacientes (83%), al pelo de gato en 25 pacientes (40.32%), a la cucaracha en 24 pacientes (38.7%), al pelo de perro en 10 pacientes (16.12%) y a otros alérgenos en 46 pacientes (74.19%).

Al inicio del estudio la evaluación de la gravedad mostró que el mayor porcentaje de los pacientes (79.93%) se clasificó con rinitis moderada, 19.3% con rinitis severa y sólo un paciente como leve.

La evaluación por el investigador de los signos y síntomas de la rinitis mostró disminución significativa ($p < 0.0001$) en el puntaje total de la basal con respecto a la final en ambos grupos. La comparación entre los dos grupos de tratamiento no mostró significación estadística. De igual manera se comportó la evaluación por el paciente.

En cuanto a la evaluación de síntomas por parte del paciente no se registró diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento, pero sí intragrupos. ($p = 0.0001$) contra la basal.

En la evaluación de eficacia por el investigador, al término del estudio, 27 de los pacientes tratados con epinastina mostraron que la eficacia buena y muy buena, tres regular, y en un paciente mala. En el grupo de loratadina 28 pacientes

se evaluaron con respuesta de buena y muy buena, uno con regular y otro con mala. Sin diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento.

En la evaluación final global de eficacia por el paciente, 28 refirieron una respuesta de muy buena a buena en el grupo epinastina y 25 en el grupo loratadina, sin diferencia significativa entre los dos grupos.

En cuanto a episodios adversos se registraron dos en el grupo epinastina y cinco en el grupo loratadina. El más frecuente fue somnolencia: tres pacientes en el grupo loratadina y un paciente en el grupo epinastina.

Discusión y conclusiones

Si bien los antihistamínicos son fármacos muy útiles en la clínica alérgica, algunos síntomas de la rinitis dependen menos de la histamina, como la obstrucción nasal, y más de otros mediadores (ER Simmons), por lo que se ha establecido la necesidad de agregar otras sustancias al tratamiento antihistamínico simple, como los descongestionantes. Así, el efecto del antihistamínico se complementa con el del vasoconstrictor del descongestionante.

Los descongestionantes más utilizados son la pseudoefedrina y la fenilpropanolamina. La primera tiene actividad simpaticomimética, es considerablemente menos potente que la efedrina para condicionar aumento de la presión arterial y taquicardia, y mucho menos potente como estimulante del sistema nervioso central.

En un estudio efectuado con voluntarios sanos a quienes se administraron 60 mg de pseudoefedrina se observó que las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 180 ng/mL se alcanzaron en dos horas (T_{max}). La vida media de la pseudoefedrina es de aproximadamente 5.5 horas y sufre modificaciones marcadas por alteraciones del pH urinario. Su efecto descongestionante se produce en los 30 minutos posteriores a su ingestión, y se mantiene, por lo menos, durante cuatro horas.

Los eventos adversos reportados son infrecuentes; sin embargo, pueden sobrevenir alteraciones del sueño y, en raras ocasiones, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, inquietud, arritmias, rash y retención urinaria en hombres.

Las características clínicas basales de la muestra estudiada fueron similares, lo que permitió una comparación adecuada entre ambos medicamentos. La eficacia de estos fue satisfactoria en relación con las evaluaciones basales del investigador.

Se concluye que para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional la epinastina tiene la misma eficacia e inocuidad que la loratadina, con ventajas para la primera en relación con ciertos efectos secundarios.

REFERENCIAS

1. López G, *et al.* Acta Pediátrica de México 2000;21(1).
2. Sheehan C. Clinical Immunology. Principles and Laboratory Diagnosis. New York: Lippincott, 1990; pp:299-304.
3. Rolitt L, *et al.* Immunología. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1991; pp:19.1-19.15.
4. Parker C. Clinical Immunology. Pennsylvania: Sanders, 1980; pp:1975-431.
5. Tasaka K, *et al.* Antiallergic effects of epinastine: the elucidation of the mechanism. Oyo Yakuri Pharmacometrics 1990;39(4):365-73.
6. Walther G, *et al.* New tetracyclic guanidine derivatives with H1-antihistaminic properties. Chemistry of epinastine. Arzneim Forsch Drug Res 1990;40(1):440-46.
7. Tasaka K, *et al.* Effect of epinastine. A new antiallergic agent on the central nervous system. Oyo Yakuri Pharmacometrics 1988;38(1):53-62.
8. Adamus WS, Oldigs Kerber J, Lohmann HF. Antihistamine activity and central effects of WAL801CL in man. Eur J Clin Pharmacol 1987;33:381-85.
9. Epinastine hydrochloride. Drugs of the Future 1987; 12(12):1106-7.
10. Epinastine hydrochloride. Drugs of the Future 1988; 12(12):1090.
11. Epinastine hydrochloride. Drugs of the Future 1990; 15(12):1215-6.
12. Ohara N, *et al.* General pharmacology of epinastine hydrochloride (WAL801CL) an antiallergic agent. Jpn Pharmacol Ther 1992; 20(1):83-90.
13. Fügner A, *et al.* Pharmacology of the antihistamine WAL801CL. Department of Pharmacology Boehringer Ingelheim KG, 1993.
14. Shelley J. Investigators Drug Brochure. Boehringer Ingelheim.
15. Prevost M, *et al.* Comparative study of SCH 434 and STM-D in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Ther 1994;16(1):50-6.
16. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 1994; 93(2):413-23.
17. Gambardella R. A comparison of the efficacy of azelastin nasal spray and loratadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Int Med Res 1993;21(5):268-75.
18. Chipendil G, *et al.* Comparative effects of terfenadine and loratadine in the treatment of hay fever. J Invest Allergol Clin Immunol 1991;1(5):369-72.
19. Raptopoulou-Gigi M, *et al.* The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. J Invest Allergol Clin Immunol 1993;3(4):192-7.
20. Lutsky BN, *et al.* A comparative study of the efficacy and safety of loratadine spray and terfenadine suspension in the treatment of 3-to-6 year old children with seasonal allergic rhinitis. Clin Ther 1993;15(5):855-65.

21. Carlsen KH, *et al.* Loratadine and terfenadine in perennial allergic rhinitis. Treatment of non-responders to one drug with the other drug. *Allergy* 1993;48(6):431-6.
22. Corey JP. Advances in the pharmacotherapy of allergic rhinitis: second generation H1-receptor antagonists. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109(3Pt2):589-92.
23. Vurman EF, *et al.* Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71(2):121-6.
24. Roman LJ, Dansig MR. Loratadine. A review of recent finding in pharmacology, pharmacokinetics, efficacy and safety with a look at its use in combination with pseudoephedrine. *Clin Rev Allergy* 1993;11(1):89-110.
25. Warren BC, Pearlman DS. Allergic diseases from infancy to adulthood. 2nd ed. New York: Saunders- Harcourt Brace, 1988.
26. Jalowayeki AA, Zelger RS. Examination of nasal and conjunctival specimens. In: Lawlor GJ, Fischer TJ. *Manual of allergy and immunology, diagnosis and therapy*. 2nd ed. Boston: Little Brown, 1986.
27. Menauer S, Seppay M, Hugonot C, Pecoud A. Effects of terfenadine and pseudoephedrine alone and in combination in a nasal provocation test and in perennial rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 321-24.
28. Backhouse CI, Rosenberg RM, Fidler C. Treatment of seasonal allergic rhinitis: a comparison of combination tablet of terfenadine and pseudoephedrine with the individual ingredients. *Br J Clin Pract* 1990; 44(7): 274-79.
29. Rijnthjes E, Ghys I, Rihoux JP. Astemizole and cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinitis - A comparative double blind multicentre study. *J Int Med Res* 1990;18: 219-24.
30. Storms WW, Bodman SF, Nathan A. *et al.* SCH434: A new antihistamine/decongestant for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:1083-90.
31. Grant JA, For R, Hampel F, Harris J, Gross G. Meta-analysis of humanal-D clinical trials in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1992;47(suppl 12):242.

TABLE 11.4.1.2: 11 Intensity of Perennial Allergic Rhinitis Symptoms, Nasal Blockage, ITT
Analysis (N=97)

Visit	Nasal Blockage	Epinastrine (N=50)		Epinastrine + Pseudoephedrine (N=47)		Total (N=97)	
		N	%	N	%	N	%
1	MILD	2	4.0	1	2.1	3	3.1
	MODERATE	31	62.0	27	57.4	58	59.8
	SEVERE	17	34.0	19	40.4	36	37.1
2	MILD	0	0.0	1	2.1	1	1.0
	MODERATE	39	78.0	31	66.0	70	72.2
	SEVERE	11	22.0	15	31.9	26	26.8
3	ABSENT	1	2.0	2	4.3	3	3.1
	MILD	12	24.5	11	23.4	23	24.0
	MODERATE	32	65.3	28	59.6	60	62.5
	SEVERE	4	8.2	6	12.8	10	10.4
4	ABSENT	2	4.3	0	-	2	2.2
	MILD	17	36.2	13	28.9	30	32.6
	MODERATE	22	46.8	29	64.4	51	55.4
	SEVERE	6	12.8	3	6.7	9	9.8
5	ABSENT	6	12.5	3	6.8	9	9.8
	MILD	20	41.7	19	43.2	39	42.4
	MODERATE	18	37.5	22	50.0	40	43.5
	SEVERE	4	8.3	0	-	4	4.3
6	ABSENT	8	17.8	11	25.6	19	21.6
	MILD	14	31.1	17	39.5	31	35.2
	MODERATE	20	44.4	14	32.6	34	38.6
	SEVERE	3	6.7	1	2.3	4	4.5

Source Data: Appendix 16.1.9.2.4, TABLES 4.25; and Appendix 16.2.6, LISTING 6.3.

TABLE 11.4.1.2: 12 Intensity of Perennial Allergic Rhinitis Symptoms, Rhinorrhea, ITT Analysis
(N=97)

Visit	Rhinorrhea	Epinastine (N=50)		Epinastine + Pseudoephedrine (N=47)		Total (N=97)	
		N	%	N	%	N	%
1	ABSENT	4	8.0	6	12.8	10	10.3
	MILD	15	30.0	11	23.4	26	26.8
	MODERATE	22	44.0	19	40.4	41	42.3
	SEVERE	9	18.0	11	23.4	20	20.6
2	ABSENT	5	10.0	4	8.5	9	9.3
	MILD	15	30.0	10	21.3	25	25.8
	MODERATE	26	52.0	24	51.1	50	51.5
	SEVERE	4	8.0	9	19.1	13	13.4
3	ABSENT	12	24.5	12	25.5	24	25.0
	MILD	22	44.9	18	38.3	40	41.7
	MODERATE	13	26.5	14	29.8	27	28.1
	SEVERE	2	4.1	3	6.4	5	5.2
4	ABSENT	11	23.4	11	24.4	22	23.9
	MILD	20	42.6	21	46.7	41	44.6
	MODERATE	14	29.8	12	26.7	26	28.3
	SEVERE	2	4.3	1	2.2	3	3.3
5	ABSENT	19	39.6	15	34.1	34	37.0
	MILD	24	50.0	20	45.5	44	47.8
	MODERATE	3	6.3	9	20.5	12	13.0
	SEVERE	2	4.2	0	-	2	2.2
6	ABSENT	17	37.8	17	39.5	34	38.6
	MILD	17	37.8	19	44.2	36	40.9
	MODERATE	8	17.8	5	11.6	13	14.8
	SEVERE	3	6.7	2	4.7	5	5.7

Source Data: Appendix 16.1.9.2.4, TABLEs 4.26; and Appendix 16.2.6, LISTING 6.3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-028806- -00005-0000

Fecha: 2008-02-25 16:53:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14,174
FECHA : FEBRERO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808613	18/02/2008	39,393,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			TOTAL : \$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

010 09255-841-003
003-8

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

Radicación No. 03 28806

Clasificación Internacional (IPC): A61K9/20; A61K9/24; A61K31/135; A61K31/137; A61K31/4164; A61K31/55; A61P11/02; A61P37/08; A61P11/00; A61P37/00.

Concepto Técnico No. 1925

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional: PCT/EP01/11229

Fecha de Presentación Internal.: 28/09/2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 38 a 51 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 - 11. Folios 52 a 53 como se radicó inicialmente
1 - 7. Folios 120 a 121 modificadas.
- 1.3. Prioridad: EP00121828.8 del 06/10/2000.
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 102 - 130.

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la prioridad dado que cumple con los requisitos establecidos.

3. Objeto de la invención:

Título de la solicitud: **“Nuevas composiciones farmacéuticas que contienen epinastina y pseudoefedrina”**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en proporcionar una tableta de dos capas que comprende como compuestos activos, una combinación de epinastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Reivindicaciones 1 - 7: Una tableta de dos capas que comprende como compuestos activos, una combinación de 2 a 20 mg de epinastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 5 a 240 mg de pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la que la primera capa **A** provee la liberación prolongada de pseudoefedrina, la segunda **B**, liberación inmediata de epinastina, y un revestimiento **C** que consta de excipientes farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar composiciones farmacéuticas que contengan combinaciones de un antihistamínico y un descongestionante, para el tratamiento de enfermedades de origen alérgico como la rinitis alérgica y congestión alérgica; con menos efectos adversos y actividad sinérgica mejorada con relación a otras combinaciones conocidas en el estado de la técnica.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una tableta de dos capas que comprende como compuestos activos, una combinación de 2 a 20 mg de epinastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 5 a 240 mg de pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K9/20; A61K9/24; A61K31/135; A61K31/137; A61K31/4164; A61K31/55; A61P11/02; A61P37/08; A61P11/00; A61P37/00; A61K31/485.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación sí cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud en estudio sí cumple con el requisito de unidad de invención.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La reivindicación sí es una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

La invención reivindicada sí es patentable.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de la reivindicación no es de uso.

9. Determinación del Estado de la Técnica

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Octubre 06 de 2000.

Una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante argumenta que el efecto resultante de la aplicación de los dos componentes actuando individualmente es menor que el resultado encontrado al utilizar la combinación de estos dos componentes, lo cual es el efecto inesperado que aporta la presente solicitud.

Esta oficina establece que la combinación de: **epinastina y pseudoefedrina** logró un efecto inesperado de sinergia y que de acuerdo con el estudio realizado, el solicitante así, logra resolver el problema técnico que se había planteado en esta solicitud que consiste presentar una combinación de sustancias con efecto sinérgico mejorado y menos efectos adversos con relación a otras presentes en el estado de la técnica, para el tratamiento de la rinitis alérgica; evidenciando así que es inventiva.

Por lo anterior, esta oficina considera que luego del estudio del nuevo capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1 a 7, folios 120 - 121), los argumentos y las modificaciones realizadas por el solicitante con respecto a la claridad de la solicitud y al nivel inventivo de la misma dan respuesta a las observaciones que se habían generado en el oficio 1778.

11. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

11.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la materia reivindicada, por lo tanto la solicitud es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo, de la materia reivindicada, por lo tanto la solicitud tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La presente solicitud de invención sí tiene Aplicación Industrial.

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 7 (folios: 120 - 121).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1925	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202071
---------------------------	---