

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38
del artículo 3º del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de agosto de 2004, con el No. 04 84184, por la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS PRESURIZADAS QUE CONTIENEN SOLUCIONES DE BETA-2 AGONISTAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/02004 del 27 de febrero de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 3 de octubre de 2008 y el 2 de marzo de 2010, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio el cual cumple con los requisitos exigidos por el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "(...) para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 6, contenidas en los folios 137 y 138, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

La presente solicitud de patente de invención reclama una formulación en aerosol para liberar 1 ó 2µg por actuación que se administra por inhaladores dosificadores

28689

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

resurizados, la cual comprende: clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona en una solución que consiste de un propelente HFA seleccionado del grupo que consiste en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFS227); y, sus mezclas, etanol como co-solvente en una concentración entre 10 y 20% en peso, un ácido mineral, y opcionalmente, una cantidad de agua de hasta 5% del peso total de la formulación, en donde el clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil-2-(1H)-quinolinona está en una concentración entre 0,001 y 0,008% p/v.

Tamaño de partícula 1,1µm del 30% de partículas entregadas en cada actuación del inhalador.

pH entre 2,5 y 5,0

Ácido mineral elegido entre HCl, HNO₃, H₃PO₄

La formulación puede comprender, eventualmente, otro ingrediente activo seleccionado de la clase de esteroides.

El sustento descriptivo de la solicitud bajo estudio, se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración de β₂-agonistas de acción duradera de derivados de 2(1H)-quinolinona por medio de inhalación. En particular, esta invención se refiere a una formulación en solución de TA2005 en HFA eficiente y químicamente estable para ser administrada mediante inhaladores presurizados.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

Las fechas para determinar el estado de la técnica son el 1 de marzo de 2002 y el 23 de octubre de 2002, que corresponde a las fechas de las prioridades invocadas respecto de las solicitudes EP 02004786.6 y EP 02023589.1. Las fechas de las prioridades fueron tenidas en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 160 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento, anterior a la fecha de prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud en estudio:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. NO 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1157689	"Stable pharmaceutical solution formulations for pressurised metered dose inhalers"	28/11/2001

Anterioridad D1 en los folios 105 a 113

6.3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 *"se considerará 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."*

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, 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".

Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Lo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. Nº 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda".

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que: "Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)".¹

6.3.1. El arte previo de la invención

De acuerdo con lo anterior, el nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo en la publicación D1.

Es así, como el estado del arte previo a la invención presenta el documento D1, que revela composiciones en solución con estabilidad mejorada en sistemas farmacéuticos heterodispersos y presurizado tipo aerosol, que facilitan la administración del activo por vía nasal y mediante inhalación de dosis específicas del agente activo.

La formulación suministra dosis controladas de agonistas beta-2 por el tracto respiratorio y para el tratamiento del asma, en particular permite la administración de agentes terapéuticos como los definidos bajo la fórmula Markush de la cláusula 1.

La solución se forma en el gas licuado HFA 134a que contiene disuelto el agente TA-2005, cuya denominación común corresponde al ingrediente activo Carmoterol y cuyo nombre IUPAC es: Clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-

¹ Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERT- BUTOXCARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13-IL". TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

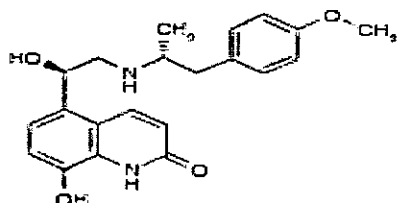
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 286891
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona (ver folio 110 del antecedente D1 y 139 a 141 de la página Pubchem)

El ejemplo 7 ilustra la composición cuali-cuantitativa de las formulaciones y precisa que se disolvieron 0,84mg del agente activo TA 2005 (3,5µg/50µl) en HFA 134a en un sistema cosolvente formado por etanol 12%p/p y miristato de isopropilo 1,0% p/p. Además, a la composición se adicionaron 1,0 a 1,8µl de ácido clorhídrico 0,08M con el fin de obtener un pH entre 4,8 y 2,9.



TA-2005 (ver folio 139)

6.3.2. Análisis de diferencias técnicas

Ahora bien, de acuerdo con lo anterior, se procederá a realizar un análisis de las diferencias técnicas entre los elementos característicos de las composiciones reivindicadas, respecto a las enseñanzas del estado del arte:

Materia Reivindicada	D1 (EP1157689) Folio 109
Formulación para inhalación en sistema presurizado tipo aerosol que libera 1 ó 2µg por actuación que comprende:	Composición en solución con estabilidad mejorada para administrar en sistemas farmacéuticos heterodispersos presurizados tipo aerosol que libera 3,5µg/50µl
Clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]aminoetil-2(1H)-quinolinona en proporción entre el 0,001 a 0,008% p/v	TA 2005 (Carmoterol)
Solución propelente de HFA seleccionado entre: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFS227) y sus mezclas	HFA 134a
Cosolvente etanol 10 a 20%	Sistema cosolvente: 12% etanol y 1% de miristato de isopropilo
Ácido mineral elegido entre:	Ácido clorhídrico 0.08M

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

Materia Reivindicada	D1 (EP1157689) Folio 109
HCl, HNO ₃ , H ₃ PO ₄ (pH de la solución entre 2,5 y 5 ver folio 53)	1.4 y 1.8µl
Opcionalmente: H ₂ O 5%	pH de la solución entre 2,5 y 5

De esta manera, al evaluar los elementos característicos de las composiciones reclamadas y compararlos con los revelados por el documento más cercano comprendido en el estado del arte (publicación D1) es posible evidenciar que la única diferencia entre ellos estriba en la composición del sistema cosolvente, ya que en el caso de la materia reivindicada solo se utiliza etanol, mientras que en el caso de la formulación revelada en D1 se recurre al sistema formado por etanol:miristato de isopropilo.

6.3.3. Del problema técnico objetivo y el efecto inesperado

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención se refiere a una formulación farmacéutica para la administración por vía nasal de agonistas β -2 de acción prolongada. La formulación se caracteriza porque penetra profundamente en el árbol bronquial y pulmón y permite realizar un tratamiento efectivo contra el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Según la memoria descriptiva de la solicitud, para desarrollar una forma farmacéutica de administración nasal en sistema tipo aerosol es prerequisite controlar el tamaño de partícula, bien sea que la formulación que contiene el agente activo se encuentre en suspensión o en solución, ya que del depósito de las partículas sólidas en el pulmón y del mecanismo para que se produzca su difusión dependerá la efectividad del tratamiento y las formulaciones, en sistemas tipo aerosol, que cuentan con tamaños en submicras solamente han sido reportadas hasta ahora como microemulsiones.

El solicitante presenta un sistema líquido que comprende como agente activo un derivado de 2(1H)-quinolina que se han descrito como componentes de acción prolongada, en particular, el agente: 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2-(1H)-quinolinona, agonista β -2 altamente potente, caracterizado por un rápido inicio de la acción y efecto duradero, cuya sal clorhidrato es conocida bajo el código TA-2005 y cuya denominación común es Carmoterol.

Así, el problema técnico que pretende resolver el solicitante es prolongar el efecto terapéutico de un agente antiasmático o anti-obstructivo del árbol bronquial y pulmonar mediante la administración nasal de una formulación que contenga un agonista β -2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

Al respecto es preciso señalar que el estado del arte también presenta una solución técnica al problema técnico derivado de la falta de acción prolongada de los agonistas β -2 y lo logra mediante el diseño de formulaciones líquidas estables de Carmoterol que se encuentra en un sistema cosolvente formado por etanol y miristato de isopropilo. Al vehículo farmacéutico, también se le adiciona un ácido mineral para conservar la acidez de la formulación en un rango entre 2,5 y 5. El sistema se acompaña de un gas propelente como HFA134a y mediante un dispositivo presurizado permite liberar 3,5 μ g/50 μ l.

En consecuencia, la única diferencia entre la materia reclamada y las enseñanzas del antecedente técnico estriba en el uso de miristato de isopropilo como excipiente del sistema cosolvente.

Los ejemplos que sustentan la materia reivindicada, presentan dentro de las modalidades que ilustran la invención una formulación que cuenta con la siguiente composición cuali-cuantitativa (ver folio 60 del capítulo descriptivo):

Componentes	Cantidades		
	Por unidad		Dosis nominal
	mg	%	μ g
TA 2005	0,15	0,0016p/v	1
etanol	1650	15p/p	-
HCl 0,1M	2,0*	0,018 p/p	-
HFA 134a	9347,85	-	-
c.s. a 9,45ml			

En el mismo folio 60 de la memoria descriptiva de la solicitud, se indica que de manera análoga se pueden suministrar dosis nominales de 2, 3 ó 4 μ g por accionamiento del agente activo.

Ahora bien, en D1 se presenta una formulación en solución que permite suministrar 3,5 μ g de Carmoterol en un vehículo compuesto por miristato de isopropilo, etanol y HCl y aunque se diferencia de la materia reivindicada en que el vehículo está compuesto por un sistema de tres agentes mientras que la formulación definida en las cláusulas 1 a 6 está compuesta etanol y HCl, dicha diferencia no confiere ningún efecto técnico inesperado o sorprendente, toda vez que en la publicación D1 se indica que lo que se pretende con este diseño farmacotécnico es lograr formulaciones farmacéuticas estables para la administración Carmoterol, mediante el manejo y control del pH, situación que asegura el efecto prolongado originado por las características del agente activo. Además, el sistema puntualizado en la memoria descriptiva de la solicitud corresponde a un sistema en solución para administración en aerosol, por lo que la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

diferencia técnica no confiere un efecto técnico inesperado y, por el contrario, la reducción en el tamaño de partícula constituye una situación común en el caso de las formulaciones que se diseñan en sistemas heterodispersos tipo suspensión.

Por las razones expuestas anteriormente, se concluye que la solicitud bajo estudio no cumple con el requisito exigido por el artículo 18 de la Decisión 486.

6.4. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con relación a los argumentos del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determino que:

Señala el solicitante que:

“Como se establece en las páginas 6-8 de la descripción, el tamaño de partícula determina su deposición en los pulmones, lo cual afecta la velocidad de absorción del ingrediente activo, la cantidad que debe suministrarse en cada dosis y la efectividad del tratamiento. Entre más pequeñas son las partículas mayor es la posibilidad de que penetren profundamente en los pulmones, depositándose en los alvéolos y atacando el problema de manera más directa que si se depositan en otros lugares de los pulmones, como por ejemplo la entrada. Puesto que las partículas más pequeñas penetran más profundamente en los pulmones, la dosis necesaria de medicamento para lograr el efecto terapéutico deseado es correspondientemente menor”.

El problema con las partículas ultrafinas es que, como se establece en la página 10 de la descripción, tales formulaciones requieren agentes surfactantes como lecitina y otros compuestos para estabilizar las comulaciones (sic) y mantener una vida útil aceptable. Como es bien sabido en el campo de tales formulaciones, el contenido de compuestos puede afectar el comportamiento de las partículas al momento de la volatilización, causando su aglomeración y deposición en regiones no deseables o donde su efectividad no es la máxima o la deseada.

En vista de lo anterior, el solicitante ha desarrollado una formulación que garantiza que la cantidad de partículas con un tamaño inferior a 1mm es superior al 30%, sin necesidad de emplear surfactantes o estabilizantes adicionales. Lo anterior se logra con una formulación como la reivindicada la cual, contrario a lo sugerido por D1, no contiene miristato de isopropilo. Así mismo, se proporciona una formulación con un rango de pH más estrecho y un contenido de propelentes específico que garantiza la entrega de partículas de compuesto activo menores a 1mm”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

Frente a los argumentos del solicitante es preciso señalar, que en virtud de los elementos esenciales y característicos que se definen para la formulación en la cláusula independiente 1, presente en el pliego reivindicatorio de los folios 137 y 138, se concluye que el tamaño de partícula no constituye un elemento esencial de la composición reivindicada que se destina para la administración de Carmoterol (TA-2005). Si bien se menciona en la cláusula 2, que una modalidad de la invención corresponde al hecho de que una fracción de partículas por cada actuación del inhalador (que puede ser mayor o igual al 30% presenta un diámetro medio igual o menor a 1,1µm, lo que se precisa en la cláusula independiente 1 es que la formulación debe liberar 1 o 2µg por actuación de Carmoterol en un vehículo compuesto por etanol y un ácido mineral, sin que se considere como elemento fundamental el tamaño de partícula, toda vez que en la memoria descriptiva se indica que la formulación se encuentra en solución.

Así las cosas, siendo que no resulta esencial y fundamental para las características de la invención que el tamaño de partícula sea menor a 1,1µm y que esta solo es una de las modalidades reivindicadas, es preciso señalar que en virtud de las enseñanzas de la publicación D1 es posible derivar los elementos característicos esenciales de la materia reclamada y que en el caso del tamaño de partícula es bien sabido que para obtener aerosoles estables se requiere el control del tamaño de partícula efectivo. Sobre este aspecto de las formulaciones en sistemas tipo aerosol se reporta un número importante de literatura técnica, tal y como se consigna en la publicación científica de la referencia, la que hace mención a la formulación de compuestos activos en sistemas heterodispersos tipo suspensión que se encuentran presurizados. En este reporte se mencionan los tamaños de partícula convencionalmente utilizados en estos sistemas y además se menciona que el uso de agentes emulsificantes y de tensión superficial evitan la aglomeración de partículas por efecto de la evaporación de los solventes volátiles utilizados, tal es el caso del etanol.

En consecuencia, esta Superintendencia considera que alrededor de la aplicación de la técnica de la micronización para conseguir un aumento en la penetración del agente activo en el árbol bronquial no existe un efecto técnico inesperado, toda vez que existe evidencia técnica objetiva en la que se indica la necesidad de reducir el tamaño de partícula del activo con el fin de asegurar su efecto biológico en el sitio blanco o de acción y una de las formas de asegurar este hecho es aplicar la técnica de la micronización para el caso de los sistemas heterodispersos, pero de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud el sistema que obtiene el solicitante se encuentra en solución (ver folio 44).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

Es así como, la aplicación de medios técnicos conocidos al caso particular de Carmoterol no evidencia un salto cualitativo en la regla técnica de la formulación de agonistas β_2 , toda vez que el solicitante ha señalado que su sistema se encuentra en solución y con acierto ha señalado que la contribución de partículas de fármaco suspendidas en una solución siempre se encuentra ausente (ver folio 36).

Afirma el solicitante que:

"Si bien la anterioridad D1 establece que es posible suministrar dosis de hasta 3,5 μ g por activación del inhalador, en realidad el tamaño de la dosis suministrada no es el objeto de la invención. El objeto es que las partículas atomizadas tengan un tamaño de hasta 1,1 μ m, lo cual garantiza que se logre el efecto terapéutico deseado.

La presente invención no solo logra composiciones tan estables como cualquiera de las del arte previo, sino que además reduce los efectos secundarios del tratamiento. De hecho, ningún documento del arte previo, ya sea citado por el examinador o por el solicitante en su descripción, emplea sistemas solventes con menos de dos componentes ya que todos coinciden en que es necesario incluir un surfactante para garantizar un tamaño de partícula (sic) lo suficientemente pequeño para que llegue a los pulmones. La presente solicitud no emplea surfactantes de ningún tipo y logra proporcionar partículas muy pequeñas que penetran profundamente en los pulmones".

Como se ha venido argumentando, si bien es cierto que el control del tamaño de partícula del agente activo es una de las variables que se debe controlar en la etapa de preformulación farmacéutica, con el fin de asegurar la liberación del agente activo en un tamaño que facilite su disolución en el surfactante pulmonar y posterior absorción por vía alveolar, esta situación es una constante en las ciencias farmacéuticas cuando se diseñan sistemas heterodispersos, tan es así que constituye parte esencial de las actividades de investigación sobre las propiedades fisicoquímicas de los activos², no sólo para el caso del Carmoterol (TA-2005) sino para todos los compuestos susceptibles de administración por vía pulmonar, por lo que lograr la micronización del agente activo no comporta un despliegue de actividad inventiva que configure un verdadero salto en la regla técnica, tampoco lo es la determinación del tamaño

² Genicot B, et al. "Physical properties of particles of ipratropium and clenbuterol generated by equipment suitable for the inhalation of drugs by calves" Research in veterinary Science. 1995, 59, 164-167. Folio 158.

"Common to all types of inhalation dosage and delivery systems is the need to generate the optimum respirable dose (particles <5.0 μ m) of a therapeutic agent. This is an essential criterion in the rational design and selection of delivery system (Atkins et al 1992)".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 286891
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

requerido para administración pulmonar, toda vez que existe evidencia técnica de que tal efecto técnico fue objeto de estudio desde el siglo pasado y que el tamaño de las partículas debe ser menor a $5\mu\text{m}$ y que en el evento de los tamaños menores a $1\mu\text{m}$ se consigue mayor difusión a través del tracto respiratorio.

De esta manera, aún cuando el antecedente D1 no mencione el tamaño de partícula y recurra a la utilización de miristato de isopropilo como emulsionante de la formulación, esta situación no obsta para derivar los elementos esenciales y característicos de la formulación en solución reivindicada, toda vez que la función técnica del emulsionante se deriva precisamente de su capacidad para mantener soluble el agente activo sin que se produzcan apelmazamientos y, con ello, el aumento del tamaño de partícula por agregación, situación derivada de la evaporación del solvente volátil.

Los interrogantes que si parecen ahora no resolverse con la formulación reivindicada, es cómo se asegura la estabilidad de la fórmula si por efecto de la presurización es evidente que se evaporará el solvente y con ello se producirán apelmazamientos aún cuando el tamaño se encuentre en un rango menor a $1,1\mu\text{m}$, cosa bastante improbable, porque ya se ha establecido conforme a la memoria descriptiva de la solicitud que la formulación reivindicada corresponde a una solución y, como se evidencia, en la composición reivindicada no hay ningún componente que asegure la permanencia en solución del activo, ya que como claramente lo ha aseverado el solicitante en la memoria descriptiva: *"Cuando la formulación está en suspensión el tamaño de partícula de la nube es dominado por el tamaño de partícula del fármaco suspendido, definido por el proceso de molienda/micronización. Cuando la formulación está en forma de solución, la contribución volumétrica de partículas de fármaco suspendidas está ausente y se generan nubes de gotas de líquido mucho más finas, en gran parte definidas por el fármaco en solución"*. (Folio 36)

Lo anterior, partiendo del supuesto que el solvente etanol nunca se evaporará, pero si esto ocurre como claramente lo evidencian los estudios relacionados con el tema, es evidente que la formulación se inestabilizará (folio 155). Así, el estado del arte revelado en D1 presenta una solución efectiva al problema de la estabilidad de las formulaciones y además asegura la administración en solución de Carmoterol, en dosis de $3,5\mu\text{g}/50\mu\text{l}$. Por su parte, los ensayos de suministro de dosis nominal descritos en los ejemplos 1 y 2 de la memoria descriptiva no señalan la relación causal que existe entre los componentes y la no aglomeración de las partículas superfinas sino que se limita a afirmar que se obtienen fracciones superfinas, del activo de más del 80% y que nueve meses después la fracción de partículas finas es superior a 95%, situación que no es consecuente con el número de partículas finas del que se parte al comienzo del estudio que es del 80% (ver folio 61).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. Nº 286891
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

Ahora bien si fuese solo el hecho de micronizar el agente activo en tamaños menores a $1,1\mu\text{m}$, la esencia de la invención estaría consignada como característica fundamental en la cláusula independiente 1 del pliego reivindicatorio que reposa en el folio 137 y se habría establecido que el sistema corresponde a una suspensión, pero el mismo solicitante permite entrever que se trata de un sistema líquido tipo solución.

Señala el solicitante que: *"De lo anterior se desprende que el examinador esta limitándose a los compuestos subestimando las ventajas y los efectos técnicos sorprendentes. Para cualquier técnico con habilidad ordinaria en el campo de las formulaciones para el tratamiento del asma resulta sorprendente que una composición sin surfactantes, ni otro tipo de adyuvantes comúnmente empelados (sic) en el campo, logre proporcionar tamaños de partícula tan pequeños que no se aglutinan a la salida del atomizador y que logran penetrar profundamente en los pulmones"*.

Al respecto, cabe anotar que el sustento técnico relacionado con la materia reivindicada no demuestra cómo se comporta la formulación nueve meses después de haber sido fabricada en un sistema tipo solución y de dónde se obtiene el resultado de un 95% de partículas finas aún suspendidas, cuando se afirma inicialmente que el sistema inventado constituye una solución y luego en las pruebas se afirma que se parte de un sistema tipo suspensión, en el cual el porcentaje de partículas ultrafinas suspendidas es del 80%.

Ahora, es bien sabido que los cosolventes en los sistemas presurizados son susceptibles de evaporación, como en el caso de etanol y el efecto causado por su alta presión de vapor es la volatilización y posterior aglomeración de los sólidos suspendidos en la formulación³, por lo que aparece la duda sobre cómo aumenta el porcentaje de sólidos ultrafinos al 95% por espacio de nueve meses, si se parte de un porcentaje inicial del 80%.

³ Gennaro Alfonso Remington Farmacia Tomo 2. 19ª edición. Editorial Panamericana. Argentina, Páginas 2575 a 2582.

Dispersiones o Suspensiones (aerosoles de polvos). Estos aerosoles son similares a los aerosoles de solución, salvo que los componentes activos están suspendidos dispersos por todo el propelente, o por toda la fase de propelente y solvente. Este sistema es útil para antibióticos, esteroides y otros compuestos difíciles de disolver. Los problemas asociados con la formulación de este sistema son aglomeración, apelmazamiento, aumento del tamaño de partícula y obstrucción de la válvula. También se han empleado surfactantes para dispersar las partículas. La utilización de agentes dispersantes, como trioletato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina y aceite de maíz, son útiles para impedir que las partículas suspendidas se aglomeren. También se debe considerar el tamaño de la partícula, así como el contenido de humedad del polvo. Este se debe mantener entre 100 y 300ppm, o menos según el tipo de producto, y los propelentes y los solventes deben ser secados haciéndolos pasar a través de un agente desecante. El tamaño de las partículas para los inhaladores de dosis medida debe ser de 2 a $8\mu\text{m}$ con un diámetro mediano de masa de 3 a $6\mu\text{m}$.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 28689
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

Adicionalmente, es preciso aclarar que el tamaño de partícula reducido para el agente farmacológicamente activo se logra por la técnica de la micronización y su conservación es derivada de su interacción con el sistema cosolvente. Esta precisión se formula, como quiera que el solicitante afirma que el tamaño de partícula reducido se consigue por la composición de la fórmula, afirmación que técnicamente resulta equivocada, toda vez que partimos del supuesto de la aplicación de la técnica de micronización para reducir el tamaño de partícula.

En consecuencia, la materia reivindicada carece de fundamento técnico para afirmar que la reducción del tamaño de partícula constituye el efecto técnico inesperado originado por la invención, toda vez que como ha quedado demostrado esta situación, además de haber sido prevista por el estado del arte, no es técnicamente consecuente con el sistema que afirma el solicitante obtener, en la forma de una solución.

Y, por otra parte, no existe sustento técnico para acreditar que la combinación del sistema cosolvente y la reducción en el tamaño de partícula causan la estabilidad de la formulación en suspensión, toda vez que los ejemplos 1 y 2 de la memoria descriptiva no logran demostrar técnicamente cuál es el fundamento técnico de la prueba de estabilidad realizada durante los nueve meses señalados por el solicitante.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS PRESURIZADAS QUE CONTIENEN SOLUCIONES DE BETA-2 AGONISTAS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en su calidad de apoderada de CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 10 28689

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-84184

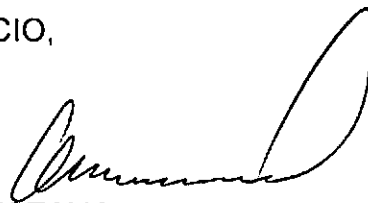
o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

31 MAYO 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor (a)
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Carera 11 No. 86-53, piso 6
Bogotá, D.C.

202069