

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-084184-00008-0000

P-570

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. 04.084.184

Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, domiciliada en Parma, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7082 notificado por fijación en lista el 30 de mayo de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1415, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 14 de agosto de 2008, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se corrige el capítulo reivindicatorio para superar las objeciones presentadas a la claridad, la novedad y la altura inventiva.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto anexo el recibo de pago No. 08-71,721 del 9 de septiembre de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 17 a 19 por definir la composición en términos del recipiente que la contiene. Con el fin de superar tal objeción el solicitante elimina dichas reivindicaciones.

Así mismo se objeta la claridad de las reivindicaciones 20 y 20a debido a que tal enumeración no esta permitida, por tal razón el solicitante retira dichas reivindicaciones.

3. Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad EP 1157689 (en adelante D1), argumentando que "[...] *el Indacaterol es un compuesto agonista beta 2 que se define dentro del contenido y alcance de la reivindicación 1 y cuyas composiciones heterodispersas en sistema tipo aerosol en gases hidrofluorcarbonados ya habían sido objeto del desarrollo en el arte previo [...]*". Al respecto el solicitante quisiera hacer las siguientes anotaciones.

En primer lugar, me permito indicar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación de la referencia D1.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibídem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede como se demuestra a continuación

Es necesario observar que la formulación divulgada por la anterioridad D1 comprende miristrato de isopropilo, compuesto que no forma parte de la formulación de la presente solicitud. De lo anterior queda claro que existe un elemento diferenciador entre la anterioridad citada y la presente solicitud.

En segundo lugar, la anterioridad D1 no divulga los rangos de valores para los diferentes compuestos como si lo hace la presente solicitud. De hecho, como se puede observar la anterioridad D1 es una divulgación general de composiciones farmacéuticas para ser empleadas en inhaladores. En vista de lo anterior resulta pertinente cita el Manual Andino de Patentes el cual, en la página 60 establece que: "*Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa*", lo que implica que puesto que la anterioridad D1 por su carácter general no contiene información particular que si se encuentra en la presente solicitud por lo tanto la misma no afecta la novedad de lo aquí divulgado.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo enseñado por las anterioridades D1, D2 y D3. Puesto que D2 y D3 afectaban específicamente la altura inventiva de las reivindicaciones 20 y 20a, las cuales han sido removidas, tales documentos ya no tienen ningún efecto sobre la presente solicitud. En cuanto a la anterioridad D1, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

En cuanto a las observaciones hechas por el examinador, donde establece que: "*[...] resulta obvio para un conocedor de la materia que se alcanzan mejores resultados terapéuticos cuando se combinan agentes antiinflamatorios esteroidales como budesonida y*

agonistas beta 2 como Indacaterol [...]", resulta claro que se ha realizado un análisis parcial del objeto de la solicitud. Si bien es cierto que la solicitud propone una combinación de agentes esteroidales y agonistas beta 2, también se debe tener en cuenta que el verdadero objeto de la solicitud es proporcionar una formulación farmacéutica cuyo tamaño de partícula al momento de la atomización sea tal, que garantice la entrega del ingrediente activo a las partes más profundas de los pulmones y sin que quede atrapado en la garganta o la entrada a los pulmones.

Como se establece en las páginas 6 – 8 de la descripción, el tamaño de la 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.

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 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 1 mm 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 1 mm.

La altura inventiva de la presente solicitud esta dada porque nada en el arte previo enseña o sugiere como garantizar que al menos el 30% de la sustancia activa entregada tiene un tamaño de partícula inferior a 1,1 mm, lo cual ofrece ventajas al mejorar la actividad sinérgica tanto del agonista beta-2 como el agente antiinflamatorio esteroideal, ya que estos se depositan donde su efecto es más necesitado, así como reducir el tamaño de la dosis necesaria y la complejidad del proceso de fabricación.

Por último, es conveniente citar lo establecido por el Manual Andino de Patentes en su página 79, numeral 10.4, respecto a la evolución de la altura inventiva:

“En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- el carácter inesperado del resultado;*
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;*
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;*
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;*
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y*
- el hecho de que la intención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha”* (Resaltado fuera del texto)

Como se puede apreciar, la solución aportada por la presente solicitud es absolutamente sencilla y se aparta del camino conocido al eliminar la necesidad de incluir compuestos surfactantes y simplificar el proceso de fabricación al tiempo que se mejora el efecto terapéutico y se reduce la dosis necesaria. Nada en el arte previo enseña o sugiere como lograr lo anterior, nada permitiría al técnico con habilidad ordinaria en la materia obtener las formulaciones enseñadas en el capítulo reivindicatorio anexo y nada en el arte previo enseña como garantizar un tamaño de partícula específico al momento de la atomización.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de altura inventiva respecto a las formulaciones expuestas en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 Bogotá
T.P. 20824

Figure 1. The effect of the concentration of the H_2O_2 solution on the amount of the released H_2O_2 from the H_2O_2 -loaded hydrogel. The amount of the released H_2O_2 from the H_2O_2 -loaded hydrogel was measured by the amount of the released H_2O_2 from the H_2O_2 -loaded hydrogel. The amount of the released H_2O_2 from the H_2O_2 -loaded hydrogel was measured by the amount of the released H_2O_2 from the H_2O_2 -loaded hydrogel.

No 04-084184-00008 0000

1. **THE PRESIDENT** (Mr. JAMES EARL RAY)
 2. **THE VICE PRESIDENT** (Mr. HUBERT H. HUMPHRIES)
 3. **THE SECRETARY OF STATE** (Mr. DEWITT CLARK)
 4. **THE ATTORNEY GENERAL** (Mr. ROBERT F. KENNEDY)
 5. **THE CHIEF JUSTICE** (Mr. WARREN E. BURGER)
 6. **THE CHIEF OF POLICE** (Mr. J. EDGAR HOOVER)
 7. **THE CHIEF OF DEFENSE** (Mr. DONALD M. RUSSELL)
 8. **THE CHIEF OF DIPLOMACY** (Mr. ROBERT F. KENNEDY)
 9. **THE CHIEF OF ECONOMY** (Mr. ROBERT F. KENNEDY)
 10. **THE CHIEF OF CULTURE** (Mr. ROBERT F. KENNEDY)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REF : 800276099-2

RECIBO OFICIAL DE DADA : 05 - 71,721
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2008

26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VF. PAGO
CLARKE MOJET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062734387	683162	09/09/2000	49,100,000.00

[illegible]

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE RAZA/ALIDAD Y MODIFICA	
		12	MARCAS Y LEAS COMERCIALES
			103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

DATE: 02/07/2013 TIME: 11:00

[illegible]

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-570

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en aerosol para liberar 1 o 2 µg por actuación que se administra por inhaladores dosificadores presurizados, la cual comprende clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil-2(1H)-quinolinona] (Carmoterol) en una solución que consiste de un propelente HFA seleccionado del grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 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] esta en una concentración entre 0,001 y 0,008% p/v. TA-2005
2. Una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la fracción de partículas iguales o menores a 1,1 µm entregadas por cada actuación del inhalador es mayor o igual al 30%.
3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el pH se encuentra entre 2,5 y 5,0.
4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH se encuentra entre 2,8 y 4,0.
5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ácido mineral se selecciona del grupo que consiste de ácido clorhídrico, nítrico y fosfórico.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además otro ingrediente activo seleccionado de la clase de esteroides tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, budesonida y su efímero 22R o derivados tipo atropina anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio.

PubChem » Compound Summary



>> Structure & Quick Link Bar

2D

3D

139
139

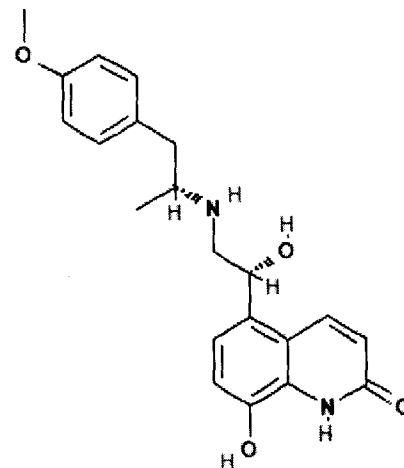
carmoterol - Compound Summary (CID 63951)

CHF4226.01 and CHF4232.01 are diastereoisomers; structure in first source

Table of Contents

- ▀ Drug and Chemical Information
 - ▀ Literature Links
 - ▀ Literature Mining
- ▀ Synonyms
- ▀ Properties
- ▀ Descriptors
- ▀ Compound Information
- ▀ Substance Information
 - ▀ Category
- ▀ Exports

Cl-H



Drug and Chemical Information: (Total:1)

carmoterol

Literature

Literature Keyword Mining Tool

↑ **Compound ID** **63951**
 Molecular Weight 404.8872 [g/mol]
 Molecular Formula C₂₁H₂₅ClN₂O₄
 H-Bond Donor 5
 H-Bond Acceptor 5

Links

NLM Toxicology Links:
 Link 1, Link 2

Chemical Structure Search

Display: Next 3 | All | Sort: Weight

Carmoterol hydrochloride
 CHF-4226
 CID63951
 TA-2005
 TA 2005
 CHF 4226.01
 LS-142795
 2(1H)-Quinolinone, 8-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino)ethyl)-, hydrochloride, (R-(R*,R*))-
 8-Hydroxy-5-(((1R)-1-hydroxy-2-(N-(1R)-2-(p-methoxyphenyl)isopropylamino)ethyl)carbostyryl HCl
 100429-08-1

Properties Computed from Structure:

Molecular Weight	404.8872
	[g/mol]
Molecular Formula	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₄
H-Bond Donor	5
H-Bond Acceptor	5
Rotatable Bond Count	7
Tautomer Count	6
Exact Mass	404.150285
MonoIsotopic Mass	404.150285
Topological Polar Surface Area	90.8
Heavy Atom Count	28
Formal Charge	0
Complexity	518
Isotope Atom Count	0
Defined Atom StereoCenter Count	2
Undefined Atom StereoCenter Count	0
Defined Bond StereoCenter Count	0
Undefined Bond StereoCenter Count	0
Covalently-Bonded Unit Count	2



~~140~~
140

Descriptors Computed from Structure:

IUPAC Name: 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(2R)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl]amino]ethyl]-1H-quinolin-2-one hydrochloride

Canonical SMILES: CC(CC1=CC=C(C=C1)OC)NCC=C2=C3C=CC(=O)NC3=C(C=C2)O)O.Cl

Isomeric SMILES: C[C@H](CC1=CC=C(C=C1)OC)NC[C@@H](C2=C3C=CC(=O)NC3=C(C=C2)O)O.Cl

InChI: InChI=1S/C21H24N2O4.ClH/c1-13(11-14-3-5-15(27-2)6-4-14)22-12-19(25)16-7-9-18(24)21-17(16)8-10-20(26)23-21;/h3-10,13,19,22,24-25H,11-12H2,1-2H3,(H,23,26);1H/t13-,19+;/m1./s1

InChIKey: SYCWERNQGSKYAG-QVRIGTRMSA-N



Compound Information:

CID 63951

Create Date: 2005-08-08

Parent CID 63952

Unique Components: 2 Links

Related Compounds:

Same, Connectivity: 3 Links



Similar Compounds: 179 Links 

141
141

Substance Information:

Substances: 11 Links 

Category: [for same structure substances] 

Biological Properties: 4 Links

DiscoveryGate (1)

SID 8189019 - External ID: 63951

LeadScope (1)

SID 50043734 - External ID: LS-142795

NextBio (1)

SID 78884595 - External ID: 63951

NovoSeek (1)

SID 57315025 - External ID: 63951

Journal Publishers: 4 Links

Prous Science Drugs of the Future (1)

SID 49684190 - External ID: 170992

Thomson Pharma (3)

SID 14928503 - External ID: 00009176

SID 14928504 - External ID: 00043906

SID 15079929 - External ID: 00432154

Substance Vendors: 1 Link

ChemSpider (1)

SID 43120877 - External ID: 57544

Toxicology: 2 Links

ChemIDplus (2)

SID 206017 - External ID: 100429081

SID 708469 - External ID: 137888110

ASN1

XML

SDF

[Write to Helpdesk](#) | [Disclaimer](#) | [Privacy statement](#) | [Accessibility](#)

142

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 27/11/2009

Abogado
Dilia María Rodríguez D'Alemán
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04 84184
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	13886
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 31 a 63
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 64 a 68
Folios: 99 a 103 Memorial de 28/07/2006
Folios: 137 y 138 Memorial de 03/10/2008
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP03/02004
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	27/02/2003
Publicación. Internacional:	WO03/074025
Fecha Pub. Internacional:	12/09/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	01/10/2004
Fecha Sol. Nacional:	27/08/2004
- 1.4. Prioridad: EP02004786.6 de 01/03/2002
EP02023589.1 de 23/10/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 131 a 138 Memorial de 03/10/2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud***Inhaladores de dosis medidas presurizadas que contienen soluciones de beta-2 agonistas***Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 6: Se reivindica una formulación en aerosol para liberar 1 ó 2µg por actuación que se administra por inhaladores dosificadores presurizados, 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.

Sustento Descriptivo

La invención 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.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ⁹/₀₀ // ³¹/₄₈₅** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 01/03/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

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

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición definidas en el pliego reivindicatorio y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo en D1.

- **Las cláusulas 1 a 6 reclaman:**

Una formulación en aerosol para liberar 1 ó 2µg por actuación que se administra por inhaladores dosificadores presurizados, 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 estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

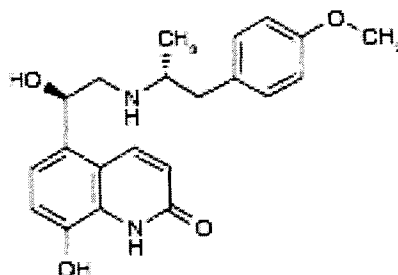
Anterioridad D1:

La publicación D1 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-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)

Análisis de Diferencias técnicas:

Al evaluar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas se evidencian las siguientes diferencias técnicas con 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: HCl, HNO ₃ , H ₃ PO ₄	Ácido clorhídrico 0.08M 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.

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).

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.

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.

En **D1** se presenta una formulación 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.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y considera que existe incumplimiento de las disposiciones normativas que señala el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP1157689	1 a 6	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de 03/10/2008 el señor solicitante argumenta lo siguiente con respecto al contenido de la publicación **D1**:

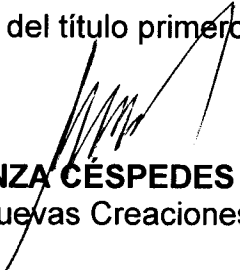
"la anterioridad D1 no divulga los rangos de valores para los diferentes compuestos como si lo hace la presente solicitud. De hecho, como se puede observar la anterioridad D1 es una divulgación general de composiciones farmacéuticas para ser empleadas en inhaladores".

Al respecto es preciso señalar que el estado del arte revelado en **D1** no es una divulgación general de composiciones farmacéuticas líquidas para ser administradas en aerosol, contrario sensu, una lectura detallada de la publicación le permitiría concluir una persona versada en ciencias farmacéuticas las condiciones de preparación de la fórmula que incluso se somete a una prueba de estabilidad (ver ejemplo 7 folio 109).

En el folio 109 se precisan las proporciones de los elementos que se combinan en el sistema de entrega farmacéutico e incluso se determinan las condiciones fisicoquímicas bajo las cuales se realizan las pruebas, las que permitieron identificar por ejemplo que el pH de mayor estabilidad se encuentra en el rango comprendido entre 3 y 5, rango que coincide con la materia que define la reivindicación 3 del folio 137 y constituye una razón adicional para considerar que la materia reivindicada carece de altura inventiva tal y como se indicó en la oportunidad jurídica anterior.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No.	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
-----------------------------	--