

151

1

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

P-569

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-084191- -00007-0000

Fecha: 2008-09-18 15:32:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Re: Expediente No. **04.084.191**
Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**, domiciliada en Pharmac, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8352 notificado por fijación en lista el 27 de junio de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1493, 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 nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 13 reivindicaciones en el cual se realizaron las modificaciones más abajo enunciadas.

1.1 Se incluyeron dentro de la reivindicación 1 la característica del co-solvente revelada antiguamente en las reivindicaciones 13, 14 y 15, donde se especificaba el co-solvente y la proporción en peso a peso del mismo.

1.2 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 4, 5, 8 a 10, 12, 20, 21 y 22.

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 encuentran debidamente sustentadas, tanto por la descripción como por el antiguo capítulo reivindicatorio, y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico No. 1493.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No.08-71,714 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.

P-569.

2. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto, me permito decir que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas todas las objeciones de claridad, debido a la cancelación de las antiguas reivindicaciones 4, 20 y 21.

3. Nivel inventivo

Ese despacho afirma que la altura inventiva de la formulación se encuentra afectada por las enseñanzas de los documentos D1 (EP1157689) y D2 (WO9965460).

En cuanto a los argumentos expuestos por el señor examinador y relacionados con el nivel inventivo de la solicitud en estudio, me permito citar el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual establece que: “*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 resaltado es mío).

En este sentido, me permito manifestar que las características técnicas ahora incluidas dentro de la reivindicación 1, no habrían sido evidentes para una persona medianamente versada en la técnica, a partir de lo revelado en las anterioridades D1 y D2.

En efecto, el documento D1 se encuentra dirigido a una composición de solución en aerosol para el uso con inhaladores, caracterizada por tener un ingrediente activo, un propelante que contiene un hidrofluoroalcano, un co-solvente y un componente de baja volatilidad. No obstante, esta anterioridad no revela o sugiere las características del co-solvente, es decir, la proporción y su estado de alta pureza, D1 de ninguna manera indica que el solvente pueda ser etanol absoluto.

Adicionalmente, dirijo la atención del examinador a la página 2 (folio 126) del documento D1, especialmente al párrafo 0016, donde únicamente se sugiere que puede haber un co-solvente seleccionado de alcoholes farmacéuticamente aceptables, esto, claramente no motivaría a una persona medianamente versada en la técnica para utilizar un reactivo de alta pureza, como el etanol absoluto, para llevar a cabo formulaciones como las reveladas en la solicitud en estudio.

De otra parte, la anterioridad D2 hace referencia a inhaladores que contienen formulaciones estables de un fármaco beta-agonista en suspensión o solución. Sin embargo, al revisar todo el documento de esta referencia, no se encontró alguna enseñanza, sugerencia o indicio para involucrar en las composiciones un co-solvente como el etanol absoluto. Por consiguiente, si la persona versada en la materia tuviera en cuenta estos dos documentos, no encontraría evidencia alguna que lo motivara a emplear un co-solvente como el etanol en estado puro, es decir, sin estar mezclado con agua.

Sobre este particular, dirijo nuevamente la atención del señor examinador a la descripción de la solicitud en estudio, principalmente al cuadro 1 de la página 32, donde se expone claramente las ventajas de la composición de la presente invención sobre la composición

de referencia "Foradil". En efecto, los resultados de dicho cuadro, muestran como aunque la formulación de referencia durante el accionamiento, muestra una fracción respirable más alta, en tanto de las formulaciones de la invención de manera sorprendente dan origen a un porcentaje dramáticamente más alto de partículas con un diámetro igual o menor a 1.1 micras, las cuales llegan de una manera más eficiente al tracto distal de los bronquios.

Esto se puede corroborar, a partir de la columna final del cuadro 1, donde se puede apreciar, como la fracción superfina de las composiciones de la invención es mucho más alta en relación con la del "Foradil" a la misma dosis nominal de 12 µg. E

Es así que, los resultados mostrados en la presente invención para las composiciones con un co-solvente como el etanol absoluto, no habrían podido ser predecibles o susceptibles de derivación evidente a partir de lo divulgado en D1, toda vez que, como ya se demostró, esta anterioridad no hace alusión o sugerencia alguna en cuanto a la participación de un solvente absoluto y que dicha característica pudiera de alguna manera influir en la fracción superfina de las partículas en una composición en aerosol.

En ese orden de ideas, me permito manifestar que a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, la invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad, en especial con el requerimiento de altura inventiva, pues las características ahora incluidas en la reivindicación principal no habrían sido evidentes para una persona medianamente versada en la técnica como anteriormente quedó demostrado.

Por consiguiente, solicito a ese despacho aceptar los argumentos expuestos en este memorial y conceder el privilegio de patente a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

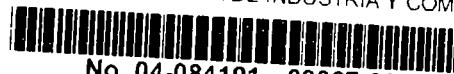
ver US 6004537
F 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,714
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-084191- -00007-0000

Fecha 2008-09-18 15:32:40 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-569
4

155

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aerosol farmacéutico para ser administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas que comprende un ingrediente aditivo ?
seleccionado de formoterol o un esteroisomero, sal un solvato fisiológicamente aceptables de los mismos, en una solución de un proplelante HFA licuado, etanol como solvente como co-solvente, caracterizada porque el etanol se encuentra en la forma anhidra, en una concentración comprendida entre 10% y 20% p/p, y la cantidad de agua residual es menor de 1500 ppm sobre el peso total de la formulación.
2. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de agua residual es menor a 1000 ppm.
3. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de agua residual es menor a 500 ppm.
4. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque el ingrediente activo es (R,R)-(±)-formoterol fumarato en una concentración comprendida entre 0.003 y 0.192 % w/v.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el ingrediente activo se encuentra en una concentración comprendida entre 0.006 y 0.048% w/v.

\$

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el propelante incluye uno o más hidrofluoalcanos (HFAs) seleccionados del grupo que comprende HFA 134a y HFA 227.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque además comprende un ácido mineral fuerte seleccionado del grupo que consiste de ácido clorhídrico, nítrico y fosfórico.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizada porque el ácido mineral es ácido clorhídrico 1M, en una concentración entre 0.030% p/p y 0.045% p/p.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizada porque comprende 0.012 a 0.048% p/v de formoterol fumarato, 12% p/p de etanol anhidro, 0.037 p/p de HCl 1M y HFA 134a.

10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 0.006 a 0.024% p/v de formoterol fumarato, 12% p/p de etanol anhidro, 0.023% p/p de HCl 1M y HFA 134a.

11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque además comprende un esteroide

seleccionado de beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida, budesonida y su epímero 22R.

12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque comprende además un derivado tipo atropina anticolinérgico seleccionado de bromuro de ipratropio bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio.

13. Un cartucho adecuado para el suministro de una formulación de aerosol farmacéutico caracterizado porque se encuentra llenado con la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Dilia Rodríguez D'Aleman

ASUNTO

Radicación	04 84191
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Oficio	16143
Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT /EP03/01964		
Fecha de Presentación Internal.	Febrero 26 de 2003		

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: 32 a 68 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 22. Folios: 69 a 73 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Dibujos: Folios: 91 a 92 como se radicó inicialmente.
- 1.5. Prioridad: EP 02004786.6 de 01/03/2002 y EP 02023589.1 de 23/10/2002.

1.6. Respuesta del solicitante: Folios 151 a 156.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: " Formulación superfina de Formoterol "

El objeto de la presente solicitud de patente de invención, es proporcionar una formulación farmacéutica que comprende como agente activo formoterol en una solución de propelente HFA licuado y un cosolvente.

Reivindicaciones 1 – 12: Formulación de aerosol farmacéutico para administración mediante inhaladores que comprende como agente activo como formoterol en una solución de propelente HFA licuado y un cosolvente.

Reivindicación 13: Cartucho para el suministro de una formulación de aerosol.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer formulaciones de formoterol estables, altamente eficientes, con una penetración mas profunda en el pulmón y con un tamaño de partícula tal que garantice la uniformidad de la dosis.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación que contiene formoterol, un propelente HFA y etanol anhidro como cosolvente; con una cantidad de agua residual menor a 1500 ppm.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con el IPC así: A61K9/00, A61K31/485.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El término "*aditivo*" utilizado en la reivindicación 1, para definir el formoterol es incorrecto.

El contenido de las reivindicaciones 11 y 12 no es conciso toda vez que se pretenden proteger gran variedad de formulaciones con características diferentes. Adicionalmente, no se encuentran suficientemente divulgadas en la descripción, por cuanto no se evidencia la mejor forma de hacerlas, mediante ejemplos.

El contenido de la reivindicación 13 ~~hace~~ parte de un concepto inventivo diferente a la formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 11.

(*)

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 01/03/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	EP1157689	Stable pharmaceutical solution formulations for pressurised metered dose inhalers	28/11/2001
D2	WO9965460	Pressurized metred dose inhalers and pharmaceutical aerosol formulations	23/12/1999

Documento D1 folios 125 a 134 y D2 folios 135 a 143.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1. Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere a una formulación de aerosol farmacéutico para ser administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas que comprende un ingrediente seleccionado de formoterol o un estereoisómero, sal y solvato fisiológicamente aceptables de los mismos, en una solución de propelente HFA licuado, etanol como cosolvente, caracterizada porque el etanol se encuentra en la forma anhidra, en una concentración entre 10 y 20% P/P y la cantidad de agua residual es menor de 1500 ppm sobre el peso total de la formulación.

La reivindicación 13 se refiere a un cartucho adecuado para el suministro de una formulación de aerosol farmacéutico porque se encuentra llenado con la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

2. Respecto al estado de la Técnica:

D1 que enseña composiciones farmacéuticas estables en solución para ser usadas con inhaladores de dosis medidas presurizadas, adecuadas para administración en aerosol. Dichas composiciones contienen: a) un principio activo agonista β_2 como formoterol o uno de sus correspondientes

estereoisómeros (Folio 128), b) un propelente HFA licuado como HFA 134a y HFA 227 (Folio 126); y c) un cosolvente seleccionado de alcoholes como etanol para solubilizar el fármaco (Folio 126). Estas formulaciones en solución, ofrecen la ventaja de permanecer homogéneas ya que el ingrediente activo y los excipientes están completamente disueltos en el vehículo propelente o su mezcla con un cosolvente adecuado como el etanol, asegurando así una mayor consistencia en la uniformidad de la dosis (Folio 126). Adicionalmente, las formulaciones de la anterioridad pueden contener etanol como cosolvente en una cantidad de 12% V/V (Folio 127).

D1 enseña que las formulaciones de la invención están contenidas en un cartucho que tiene parte de o todas sus superficies internas completamente de aluminio anódico, acero inoxidable o con un recubrimiento orgánico inerte (Folio 129).

3. Estado de la Técnica más cercano:

La formulación reivindicada en la cláusula 1, se diferencia de D1 por la mención expresa de etanol en forma anhidra y la cantidad de agua residual, menor a 1500 ppm sobre el peso total de la formulación.

El efecto técnico conseguido por esta diferencia es el aumento de dosis y fracción superfina. Sin embargo, la presencia de alcohol anhidro es sugerida en D2.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar formulaciones de formoterol con un tamaño de partícula tal que garantice una mejor penetración en el pulmón.

D2 enseña formulaciones estables en solución contenidas en inhaladores de dosis medidas presurizadas, que comprenden: **a)** un fármaco β -agonista como formoterol, formoterol fumarato en una cantidad entre 0.01% a 0.02% por peso, sobre el peso total de la formulación y con un tamaño de partícula adecuado para inhalación en un rango de 1 a 10 μM (136, 138, 141), **b)** un propelente tipo fluoroalcano como HFA-134a o HFA-227 (Folio 136, 139); y **c)** un solvente capaz de solubilizar el fármaco como etanol, en una cantidad que oscila en el rango de 6% a 30% (Folio 136, 139). Además muestra como ejemplo de cantidad terapéuticamente eficaz de formoterol fumarato 12 μM por activación (Folio 140). D2 enseña en los ejemplos de la tabla 6, formulaciones con un % de fracción fina de partículas de principio activo 1 a 10 μM que oscila entre 69%, 75% 74% (Folios 135 a 143).

Teniendo en cuenta que en D2 se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, una formulación de formoterol con un tamaño de partícula tal que garantice una mejor penetración en el pulmón; el experto en la *o 5^{to} año* podría obtener la formulación de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 12 y el cartucho de la reivindicación 13, a partir de las formulaciones presentes en D1 y con la información que de allí se obtiene como: la inestabilidad inherente

del formoterol frente a condiciones oxidativas y de solvólisis debido a la presencia de vehículos polares, y por ende la utilización de solventes apróticos como el vehículo HFA-etanol, en donde los protones son no-hidratados, para lograr obtener una formulación con baja cantidad de agua residual o humedad que como es bien sabido, afecta la estabilidad del formoterol en el almacenamiento (Folio 3), adicionalmente con la sugerencia que en D1 se encuentra, de adicionar un componente con una cantidad de agua residual menor al 0.1% V/V, para modular el MMAD de las partículas de aerosol y mejorar la estabilidad de la formulación (Folio 127, 129); y con el tamaño de partícula y % de fracción fina que se muestra en las formulaciones de D2, en el cual está comprendido el tamaño de partícula de las formulaciones en estudio.

Además con el conocimiento que la solubilidad de un principio activo se puede incrementar con la adición de un cosolvente, lo cual es importante, ya que la baja solubilidad de un principio activo puede impedir su administración en altas dosis y por ende la necesidad de medidas como la reducción del tamaño de partícula del activo.

Por otra parte, en la mencionada composición son utilizados un ácido mineral como HCl 1.0 M en una concentración entre 0.030% p/p y 0.045% p/p (Reivindicaciones 7 - 8), el formoterol fumarato en una cantidad que comprende 0.012% a 0.024% y 0.006% y 0.024% (Reivindicaciones 9 - 10).

Dichas características no le aportan una característica diferenciadora a la invención con relación a las preparaciones farmacéuticas conocidas en el estado de la técnica, como las de D1 y D2 (D1 folios 125 a 134 y D2 folios 135 a 143.).

Por lo tanto, la formulación reivindicada en la cláusula 1 y sus dependientes 2 a 12, se constituye en una alternativa para proveer formulaciones en solución para administración mediante pMDI y no puede considerarse inventiva. De la misma manera ocurre con el cartucho que la contiene de la reivindicación 13.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1157689	1 – 13	Nivel inventivo
D2	WO9965460	1 – 13	Nivel inventivo

7. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que en los documentos D1 y D2 no se encuentran reveladas o sugeridas las características del co-solvente, su proporción y su estado de alta pureza, es decir sin estar mezclado con agua (Folio 152).

Se aclara al solicitante que tal y como se analizó en el apartado de nivel inventivo, la información contenida en los documentos D1 y D2 en combinación, como la utilización de solventes apróticos no polares como por ejemplo HFA-etanol, con protones no-hidratados, para lograr obtener una formulación con baja cantidad de agua residual o humedad que como es bien sabido afecta la estabilidad del formoterol en el almacenamiento y el conocimiento que la solubilidad de un principio activo se puede incrementar con la adición de un cosolvente, lo cual es importante, ya que la baja solubilidad de un principio activo puede impedir su administración en altas dosis y por ende la necesidad de medidas como la reducción del tamaño de partícula del activo; sugieren al experto en la materia la incorporación de etanol en la cantidad y pureza reivindicadas.

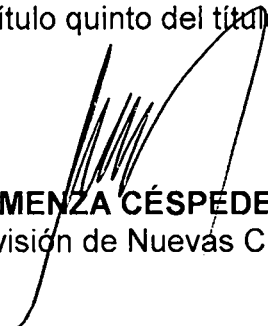
2. Afirma el solicitante que D1 no hace alusión o referencia alguna en cuanto a la participación de un solvente absoluto y que dicha característica pudiera de alguna manera influir en la fracción superfina de las partículas en una composición en aerosol (Folio 153).

Se aclara al solicitante que además que en D1, si se sugiere al experto en la materia la incorporación de etanol en la cantidad y pureza reivindicadas como se analizó anteriormente; en D2 - que también contiene como cosolvente etanol y sugiere la incorporación de etanol en la cantidad y pureza reivindicadas - se evidencia un 69%, 75% y 74% de fracción fina de partículas de principio activo con un tamaño de partícula de 1 a 10 μM (Folios 135 a 143), similar al 73.3% y 76.4% de fracción superfina (cantidad de partículas activas igual o menor a 1.1 μM) correspondiente a las formulaciones reivindicadas (cuadro 1, folio 63). Lo anterior demuestra que con las composiciones del estado de la técnica ya se había logrado una penetración eficiente al tracto distal de los bronquios.

Por lo tanto, las composiciones reivindicadas se convierten en una alternativa frente a las presentes en el estado de la técnica.

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 60 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
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

19 DIC. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 3378	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202071
----------------------------------	--

11
JCCP