

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

364 365

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128312- -00006-0000

Fecha: 2008-08-12 14:45:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

P-888

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

Re: Expediente No. 06-128.312

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS VACCINES Y
DIAGNOSTICS, INC. NEKTAR THERAPEUTICS**

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 **NOVARTIS VACCINES Y DIAGNOSTICS, INC. NEKTAR THERAPEUTICS** juntas domiciliadas en California, Estados Unidos de América, solicitantes de la patente de la referencia, atentamente me permito informar lo siguiente:

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 8 reivindicaciones dirigidas a la composición de aerosol de polvo seco, el cual tiene sus sustento en las páginas 24 línea 23 hasta la página 29, línea 3 de la memoria descriptiva.

Adicionalmente, se reemplaza el antiguo título "MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES ENDOBRONQUIALES" por el título "COMPOSICIONES DE AEROSOL DE POLVO SECO DE ANTIBIÓTICO DE AMINOGLICÓSIDO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ENDOBRONQUIALES".

De otra parte, se reemplaza el resumen originalmente presentado por el nuevo resumen:

“La presente invención provee una composición de aerosol de polvo seco para el tratamiento de infecciones endobronquiales, que comprende desde 90 a 130 mg de un antibiótico de aminoglocósido.”

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No.08-59,019 del 23 de julio de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

- 1 ☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: 1. NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.
2. NEKTAR THERAPEUTICS
Dirección: 1. 4560 Horton Street Emeryville, California 94608-2916 USA
2. 150 Industrial Road San Carlos, California 94070 USA
Nacionalidad o domicilio: 1. California, USA; 2. California, USA
Lugar de constitución: 1. y 2. California USA
Teléfono: **Fax:**
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4 **Número del expediente:**

06-128.312

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:** Que se anote:

Nuevo título: COMPOSICIONES DE AEROSOL DE POLVO SECO DE ANTIBIÓTICO DE AMINOGLICÓSIDO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ENDOBRONQUIALES.

Nuevo resumen y modificación a las reivindicaciones.

Comprobante de pago No. 08-59,019 de 23 de julio de 2008

7 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes si fuese el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOBRE DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA

C.C.

T.P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128312- -00006-0000

Fecha: 2008-08-12 14:45:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 59,019
FECHA : JULIO 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693136	23/07/2008	50,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	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-888

REIVINDICACIONES

1. Una composición de aerosol de polvo seco que comprende desde
5 90 a 130 mg de un antibiótico de aminoglicósido y un portador fisiológicamente
aceptable, adecuada para el tratamiento de una infección endobronquial en un
paciente, mediante la administración en aerosol, caracterizada porque dicha
composición comprende desde 20% hasta 90% en peso, del antibiótico de
aminoglicósido.
10
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada
porque el antibiótico de aminoglicósido es seleccionado del grupo que consiste
de gentamicina, amikacina, kanamicina, estreptomina, neomicina, netilmicina y
tobramicina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
15
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada
porque el antibiótico de aminoglicósido es tobramicina o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, ^{cauterizada} ~~caracterizada~~
porque la composición de aerosol comprende desde 100 a 120 mg de
tobramicina.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la composición de aerosol comprende desde 110 a 115 mg de tobramicina.

5

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición de polvo seco comprende desde 30% a 80% en peso del antibiótico de aminoglicósido.

10

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición de polvo seco comprende desde 40% a 70% en peso del antibiótico de aminoglicósido.

15

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la composición de polvo comprende partículas caracterizada porque por lo menos 50% de las partículas tienen un diámetro aerodinámico en la escala de 1 μm a 5 μm .

20

RESUMEN DE LA INVENCION

- 5 La presente invención provee una composición de aerosol de polvo seco para el tratamiento de infecciones endobronquiales, que comprende desde 90 a 130 mg de un antibiótico de aminoglocósido.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-128312

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



373
D1
372

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/70	A1	(11) International Publication Number: WO 00/35461 (43) International Publication Date: 22 June 2000 (22.06.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/30234 (22) International Filing Date: 17 December 1999 (17.12.99) (30) Priority Data: 60/112,984 17 December 1998 (17.12.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): PATHOGEN- ESIS CORPORATION [US/US]; 201 Elliott Avenue West, Seattle, WA 98119 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MONTGOMERY, Alan, B. [US/US]; 3455 Evergreen Point Road, Medina, WA 98039 (US). BAKER, William, R. [US/US]; 4759 171st Street S.E., Bellevue, WA 98006 (US). (74) Agent: SHELTON, Dennis, K.; Christensen O'Connor Johnson & Kindness PLLC, Suite 2800, 1420 Fifth Avenue, Seattle, WA 98101 (US).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: METHOD FOR THE TREATMENT OF SEVERE CHRONIC BRONCHITIS (BRONCHIECTASIS) WITH AN AEROSOLIZED ANTIBIOTIC		
(57) Abstract A method for treatment of severe chronic bronchitis (bronchiectasis) using a concentrated <u>aminoglycoside antibiotic formulation</u> delivering the antibiotic to the lung endobronchial space including alveoli <u>in an aerosol or dry powder having mass medium diameter</u> predominately between 1 to 5 microns. The method comprises administration of the antibiotic in a concentration one to ten thousand times higher than the minimal inhibitory concentration of the target organism. Preferably, the method comprises endobronchial administration of aerosol or dry powder tobramycin to treat pseudomonal infections in severe chronic bronchitis (bronchiectasis) patients.		

374
373

"Diluted saline" means normal saline containing 0.9% NaCl diluted into its lesser strength.

"Quarter normal saline" or "¼ NS" means normal saline diluted to its quarter strength containing 0.225% NaCl.

5 The current invention is based on the finding that effective aminoglycoside antibiotics, such as tobramycin, in concentrations about 8 to about 80 mg/ml are effective to substantially inhibit *Pseudomonas aeruginosa* infections when administered endobronchially in patients suffering from severe chronic bronchitis (bronchiectasis). In some patients colony forming units (CFU) of *P. aeruginosa* are decreased by a factor of about 10⁶ or more. The current invention, therefore, concerns methods for the
10 treatment and/or prophylaxis of severe chronic bronchitis (bronchiectasis) and reduction of bacterial counts in the lung in patients in need of such treatment. In other aspects, the invention provides concentrated antibiotic formulations for the treatment of severe chronic bronchitis or bronchiectasis suitable for efficacious endobronchial delivery of an
15 aminoglycoside antibiotic, such as tobramycin, by dry powder delivery or aerosolization into the endobronchial space.

 In one aspect, the present invention provides methods for the treatment or prophylaxis of patients with chronic bronchitis comprising administering to the patient a dry powder or nebulized aerosol formulation comprising from about 1 to about 800 mg
20 of an aminoglycoside antibiotic once or twice daily for at least one day, more preferably for at least five days and most preferably for at least fourteen days.

 Aminoglycoside antibiotics useful in the practice of the invention include, for example, gentamicin, amikacin, kanamycin, streptomycin, neomycin, netilmicin and tobramycin. A presently particularly preferred aminoglycoside antibiotic for this purpose
25 is tobramycin. Formulations according to the invention typically contain from about 20 to about 500 mg, more preferably from about 40 to about 400, and most preferably about 300 mg of aminoglycoside sulfate per 5 ml of the quarter normal saline. This corresponds to about 4 to about 100 mg/ml, more preferably about 8 to about 80 mg/ml, and most preferably about 60 mg/ml of aminoglycoside, which is minimal yet efficacious
30 amount of aminoglycoside to suppress the *Pseudomonas aeruginosa* infections in endobronchial space. Typically, about 300 mg of aminoglycoside antibiotic is dissolved in 5 ml solution of a diluted, typically quarter normal saline containing about 0.225%

371 3215

placebo patients were prescribed bronchodilators prior to entering the study, indicating each had a history of reactive airways.

Overall, no clinically significant changes in laboratory values, including BUN and creatinine, occurred in patients in either treatment group. The median tobramycin concentration in serum of TSI-treated patients measured 30-60 minutes after drug administration was 0.54 $\mu\text{g/mL}$ and ranged from the lower limit of detection (0.18 $\mu\text{g/mL}$) to 2.64 $\mu\text{g/mL}$.

Example 2 Nebulizer Evaluation

10 For the practice of the present invention with aerosol formulations, it is important to use a jet or ultrasonic nebulizer able to nebulize the formulation of the invention into aerosol particle size predominantly in the range from 1-5 μ . Predominantly in this application means that at least 70% but preferably more than 90% of all generated aerosol particles are within 1-5 μ range.

15 Two types of nebulizers such as jet and ultrasonic, can produce and deliver particles between the 1 and 5 μ particle size that is optimal for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections are currently available. A jet nebulizer works by air pressure to break a liquid solution into aerosol droplets. An ultrasonic nebulizer works by a piezoelectric crystal that shears a liquid into small aerosol droplets. However, only
20 some formulations of tobramycin can be efficiently nebulized by both nebulizers as both devices are sensitive to the pH of the formulation and to its ionic strength. The formulations which can be nebulized typically must contain large amounts of erythromycylamine which is delivered in large volumes of aerosol.

While the range variety of nebulizers is available, only limited number of these
25 nebulizers are suitable for the purposes of this invention. The suitable nebulizer for the purposes of this invention is illustrated in FIG. 4.

FIG. 4 shows the jet nebulizer 10 useful for aerosolization of tobramycin.

The liquid formulation is placed into the nebulizer cup 22 by removing and replacing the cup's cap 16. The cap 16 has one or more air intake holes 20 that allow
30 entrainment of room air to Venturi chamber 28. Venturi chamber 28 allows entrained room air to mix with aerosol to increase drug delivery. Air supply tube 24, typically

375
375

powdered drug core coated with surfactant. Depending on the concentration and the size of the suspended material the powdered drug core can consist of either individual drug particles or aggregates. Currently, metered dose inhaler technology is optimized to deliver masses of 80 to 100 micrograms of drug, with an upper limitation of 1 mg of drug deliverable.

An alternate route of dry powder delivery is by dry powder inhalers. There are two major designs of dry powder inhalers, device-metering designs in which a reservoir of drug is stored within the device and the patient "loads" a dose of the device into the inhalation chamber, and factory-metered devices in which each individual dose has been manufactured in a separate container. Both systems depend upon the formulation of drug into small particles of mass median diameters from 1 to 5 microns, and usually involve coformulation with larger excipient particles (typically 100 micron diameter lactose particles). Drug powder is placed into the inhalation chamber (either by device metering or by breakage of a factory-metered dosage) and the inspiratory flow of the patient accelerates the powder out of the device and into the oral cavity. Non-laminar flow characteristics of the powder path cause the excipient-drug aggregates to decompose, and the mass of the large excipient particles causes their impaction at the back of the throat, while the smaller drug particles are deposited deep in the lungs. Current technology for dry powder inhalers is such that payload limits are around 10 mg of powder (of which drug is usually a minor component by mass).

Effective dosage levels of aminoglycoside antibiotic for dry powder inhalation and metered dose inhalation result in the delivery of at least about 10 mg, and more preferably about 15 to about 45 mg, of aminoglycoside antibiotic compound to the lung of the patient receiving treatment. Depending on the efficiency of the dry powder delivery device, dry powder formulations suitable for use in the invention comprise from about 0.5 to about 100 mg, preferably from about 20 to about 60 mg, of powder in an amorphous or crystalline state in particle sizes between 1 and 5 microns in mass median average diameter necessary for efficacious delivery of the antibiotic into the endobronchial space for treatment and prevention of *Pseudomonas aeruginosa*. The dry powder formulation may be delivered from 1 to 4 times daily, preferably twice daily, for a period of at least one day, more preferably at least 5 days and most preferably at least

376
~~378~~

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO

Radicación 06128312
Trámite 011
Evento 378
Actuación 411
Oficio  10898
Folios 007

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/US2005/021952
Fecha de Presentación Internal. Junio 20 de 2005.

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: 72 a 186 como se radicó inicialmente.
1.2. Reivindicaciones: Folios 188 a 192 como se radicó inicialmente.
Folios 369 a 370 2008/08/12.
1.3. Prioridad: Junio 18 de 2004; US; 60/580,848

2. Objeto de la invención

Título de la invención: COMPOSICIONES DE AEROSOL DE POLVO SECO DE ANTIBIOTICO DE AMINOGLICÓSIDO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ENDOBRONQUIALES.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de una composición en forma de polvo seco para aerosol, para el tratamiento de las infecciones endobronquiales.

Solución: Una composición de acuerdo a lo reclamado en las reivindicaciones (1-8, folios 369 a 370).

377

377

IPC: A612K9/12, 31/70,31/73, 47/36.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria

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	WO0035461	Method for the treatment of severe chronic bronchitis (bronchiectasis) with an aerosolized antibiotic	Junio 22 de2000

D1 (373-376)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1, reclama una composición de aerosol en polvo que comprende desde 90 a 130mg de un antibiótico de aminoglicósico y un portador fisiológicamente aceptable, caracterizada porque comprende desde 20% hasta 90% en peso, del antibiótico de aminoglicósido, para tratar las infecciones endobronquiales.

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (WO 0035461) que divulga, formulaciones (composiciones) de un antibiótico de aminoglicósido en polvo seco, para tratar las infecciones endobronquiales, al igual que la composición reclamada; con concentraciones en un rango entre 10% y 16 % (folio 373 abstract y folio 374, pg 8 líneas 21, 23-24 y 26), y en donde al menos el 70% del tamaño de partícula promedio está entre 1 y 5 μ (folio 376, pg20, líneas 13-14).

La composición objeto de esta reivindicación se diferencia de la de D1, en que esta comprende un rango más alto del principio activo (antibiótico de aminoglicósido, desde 20% hasta 90% en peso.

No hay evidencia del efecto técnico logrado porque la composición reclamada contenga un rango de 20% a 90% en peso del antibiótico aminoglicósido.

El Problema Técnico Objetivo era "cómo obtener una composición de antibiótico de aminoglicósido de aerosol en polvo, como una alternativa a las ya conocidas en D1.

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener una composición de antibiótico de aminoglicósido de aerosol en polvo, como una alternativa a las ya conocidas", aumentaría el porcentaje del principio activo, logrando de esta forma la composición de aerosol en polvo, con un rango 20% hasta 90% en peso, del antibiótico de aminoglicósido, reclamada.

Las reivindicaciones 2 – 8 que reclaman una composición con el principio activo trobamicina o una sal de la misma, con concentraciones desde 100 mg hasta 115 mg, porcentajes del aminoglicósido entre 30% y 80% y por lo menos el 50% de las partículas tienen un diámetro de 1 a 5 µm; tampoco muestran evidencia de un efecto técnico sorprendente, lo cual no le confiere nivel inventivo.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0035461	1-8	Nivel inventivo

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
Dirección de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.2905	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---