

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado **CARLOS RIENALDO OLARTE**
office@olarteraisbeck.com

ASUNTO Radicación 09-82384
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 008

2.15103

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

No. Solicitud Internacional PCT/US2007/003637
Fecha de Presentación Internacional 09 Febrero de 2007

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 36 a 57	17/Junio/2009
Reivindicaciones:	Folios 58 a 63	17/Junio/2009
	Folios 150 a 155	03/Enero/2012
Dibujos:	Folios 65 a 68	17/Junio/2009
	Folios 75 a 78	19/Agosto/2009
Oposiciones:	Folios 103 a 137	Lafrancol 18/Enero/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 142 a 155	19/Abril/2011

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Métodos para fabricar aerosoles estables de un medicamento con una distribución de tamaño de partícula fino consistente y una fracción de partícula fina" (modificado en el folio 84).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos para la fabricación de un producto farmacológico, tales como aquellos que se encuentran en inhaladores, los cuales pueden presentar problemas de estabilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos para la fabricación de un producto farmacológico, los cuales incluyen almacenar un recipiente a una temperatura mayor a la temperatura ambiente por al menos siete días aproximadamente y llevar a cabo pruebas de liberación sobre el recipiente luego de su almacenamiento.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 9/00, 31/58; A 61 K 9/12.

3. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es claro debido que emplea los términos "por lo menos" "aproximadamente", los cuales son imprecisos, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

La reivindicación 1 no es clara debido que un proceso de elaboración debe estar definido por las características esenciales del proceso, serie de pasos y condiciones específicas como temperatura, presión, humedad, las cuales permitan distinguir la invención del estado de la técnica.

La reivindicación 1 no es clara, ya que como se encuentra definida hace referencia a un producto farmacéutico y no a un proceso de elaboración.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de LAFRANCOL S.A

El doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A, anexa los siguientes documentos

D1: WO 98/08519, publicado 05 de Marzo de 1998.

D2: WO 03/020253, publicado el 13 de marzo de 2003.

D3: WO 2005/41931, publicado el 12 de Mayo de 2005.

D4: WO 00/35441, publicado el 22 de junio de 2000

D5: WO 96/29985, publicado el 03 de Octubre de 1996.

Como se puede apreciar claramente, en todas estas anterioridades se revelan las composiciones para ser administradas por vía inhalatoria, que se encuentran dentro de un dispositivo inhalador de dosis medida, que comprenden los mismos tipos de cosolventes (etanol), el mismo tipo de surfactantes (ácido oleico, lecitina), el mismo tipo de propelente (1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) para formular el mismo tipo de principios activos (en especial furoato de mometasona, formoterol fumarato, budesonide), e inclusive varias de estas formulaciones consiguen valores de estabilidad que superan el periodo de tiempo reivindicado por la solicitud colombiana en trámite.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos fundamentales para poder otorgársele el privilegio de patente de invención.

Respuestas del Solicitante

El doctor Carlos Reinaldo Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad SCHERING CORPORATION, aclara lo siguiente

D1 proporciona una suspensión presurizada en aerosol con un tamaño de partícula de furoato de mometasona estable, que comprende el propulsor HFC-227, aproximadamente 10% de etanol y al menos aproximadamente 1% de la concentración de etanol de furoato de mometasona y un surfactante, en donde las densidades de las fases sólidas y líquidas son similares, resultando una suspensión que presenta una tendencia disminuida a la precipitación. Esas formulaciones facilitan la re-dispersión en una suspensión uniforme después de que las formulaciones han permanecido en reposo durante largos periodos de tiempo. En conclusión, las formulaciones de D1 están optimizadas con parámetros que no promueven el crecimiento del tamaño de partícula del principio activo, también minimizando las concentraciones de etanol requeridas.

D2 revela formulaciones en aerosol para el tratamiento del asma, que contiene furoato de mometasona y fumarato de formoterol, básicamente libres de CFCs, con una mayor estabilidad y compatibilidad, preparadas por una mezcla de una combinación de polvo seco de furoato de mometasona micronizada y fumarato de formoterol con un surfactante en polvo seco, para formar una mezcla uniforme; dicha mezcla se llena en un frasco inhalador de dosis medida, instalando en el frasco una válvula dosificadora e incluyendo un propulsor diferente de CFCs.

D3 revela un inhalador de dosis medida que tiene una válvula dosificadora para administrar una dosis que contiene una formulación de suspensión en aerosol que comprende furoato de mometasona, formoterol o una combinación de los mismos, un medio de suspensión seleccionado del grupo 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y un solvente que es etanol.

D4 revela formulaciones farmacéuticas de aerosol que contienen budesonida y formoterol, disueltas o solubilizadas en un propulsor de tipo fluoroalcano y una lata concentración de un co-solvente, las cuales no requieren refrigeración.

D5 revela formulaciones farmacéuticas de aerosol que comprenden propionato de butixocort y un propulsor seleccionado del grupo que consiste 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; dada la insuficiente solubilidad de butixocort en tales propulsores, esta invención usa un solubilizante adicional (etanol) con el fin de facilitar la solubilización del principio activo.

Los documentos D1 a D5 no proporcionan las enseñanzas suficientes que le permitan a una persona medianamente versada en la materia producir específicamente un inhalador farmacéutico estabilizado por almacenamiento del frasco contenedor a una temperatura superior a la temperatura ambiente al menos durante un periodo de 7 días, en donde no se producen cambios adicionales en la distribución del tamaño de partícula después de dicho almacenamiento inicial a una temperatura elevada.

Si bien puede ser cierto que la estabilidad es una característica deseable en la industria farmacéutica, la afirmación de que la estabilidad de una composición farmacéutica que no puede ser creativa es errónea. En el presente caso, de acuerdo con lo revelado en el capítulo descriptivo, me permito resaltar que la presente invención proporciona periodos de almacenamiento útiles que incluyen desde por lo menos 2 semana hasta por lo menos 10 semana, a 40 °C/RH (humedad relativa).

El análisis de nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones estabilizadas de la

invención de hecho existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento D1 da a conocer composiciones en aerosol las cuales comprenden un agente activo, furoato de mometasona, etanol y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano como propelente, un surfactante como ácido oleico. No revela el proceso de producción de la forma farmacéutica reivindicada.

El documento D2 divulga una composición estable en aerosol, que contiene como agente activo Furoato de mometasona o formoterol fumarato. Además, divulga que las composiciones fueron almacenadas a 40°C durante mínimo 4 meses, en donde cada una de las formulaciones fueron evaluadas durante el tiempo de almacenamiento. Tal como se muestra a continuación en el examen de patentabilidad.

El documento D3 da a conocer una formulación en aerosol que comprende un ingrediente activo, seleccionado de furoato de mometasona y formoterol fumarato o una combinación de los mismos, un medio de suspensión seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y un solvente que corresponde a etanol. De igual manera divulga la mejora en la calidad y el rendimiento de la formulación después de ser almacenada por un tiempo conocido (6 meses) y se estableció la relación entre el residuo no volátil y el porcentaje de partículas finas. Para ello, se sometió la formulación farmacéutica a temperaturas entre 25°C y 40°C, durante 6 meses y 75% de humedad relativa. De igual forma como se muestra en el análisis de patentabilidad.

El documento D4 divulga una forma farmacéutica en aerosol el cual contiene como principio activo budesonida y formoterol. Pero no da a conocer el método de producción de la forma farmacéutica en aerosol ni las pruebas de estabilidad o calidad de la invención.

Por su parte de documento D5 divulga una formulación farmacéutica en aerosol que contiene como agente activo propionato de butixoxort en donde el agente propelente es seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y adicionalmente divulga que las formulación de la invención del documento D5 fueron almacenadas a 40°C durante 6 meses.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: Febrero 9 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO03/020253	Pharmaceutical compositions for the treatment of asthma	13/Marzo/2003
D2	WO2005/041931	Pharmaceutical compositions	12/Mayo/2005

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03020253A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20030313&DB=&locale=en_EP

Divulga (página 4, Línea 8) Una formulación para inhalación y métodos de

Expediente 09 082 384 1er Art 45

preparación.

D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2005041931A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050512&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (página 2, línea 13 - 19) un inhalador de dosis medida que contiene un formulación para entrega en forma de aerosol.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para la fabricación de un producto farmacológico el cual comprende:

- a) Almacenar un recipiente a una temperatura mayor que las condiciones ambiente por al menos siete días aproximadamente, en donde dicho recipiente comprende una suspensión o solución que comprende por lo menos un agente farmacéuticamente activo, un propelente seleccionado entre el grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una combinación de los mismos y de manera opcional, excipientes; y
- b) Llevar a cabo pruebas de liberación en dicho recipiente luego de dicho almacenamiento.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método para la fabricación de un producto farmacológico el cual comprende: a. Almacenar un recipiente a una temperatura mayor que las condiciones ambiente por al menos siete días aproximadamente, en donde dicho recipiente comprende una suspensión o solución que comprende por lo menos un agente farmacéuticamente activo, un propelente seleccionado entre el grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una combinación de los mismos y de manera opcional, excipientes; y	Fabricación de una forma farmacéutica en aerosol que comprende un agente activo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y excipientes.	Producción de una forma farmacéutica en aerosol que comprende una cantidad efectiva de ingrediente activo, un medio de suspensión seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.
b. Llevar a cabo pruebas de liberación en dicho recipiente luego de dicho almacenamiento.	Pruebas de estabilidad de la composición.	Pruebas de estabilidad de la composición.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer el proceso de producción de una composición estable en forma de aerosol, para inhalación, en donde dicha formulación comprende una cantidad efectiva de ingrediente activo seleccionado de furoato de mometasona y formoterol fumarato (Pág. 4, línea 7 – 11 y Ejemplos 2-7). Adicionalmente, comprende 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. La composición mencionada fue almacenada a 40° durante mínimo 4 meses, en donde el aerosol fue evaluado durante su almacenamiento. (Ejemplo 8). Divulga además la solubilidad en etanol de los agentes activos y la presencia de excipientes seleccionado de ácido oleico o etanol (Pág. 12, línea 4-5).

Por su parte, el documento D2 da a conocer una formulación en aerosol que comprende un ingrediente activo, en cantidad efectiva, seleccionado de furoato de mometasona y formoterol fumarato o una combinación de los mismos, un medio de suspensión seleccionado de una grupo que comprende 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y un solvente que corresponde a etanol. De igual manera divulga la mejora en la calidad y el rendimiento de la formulación después de ser almacenada por un tiempo conocido (6 meses) y se estableció la relación entre el residuo no volátil y el porcentaje de partículas finas. Para ello, se sometió la formulación farmacéutica a temperaturas entre 25°C y 40°C, durante 6 meses y 75% de humedad relativa.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 y D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 19 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 21 consiste en un producto farmacológico que comprende un recipiente inhalador de dosis medida que contiene un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y una combinación de los mismos, y por lo menos un agente farmacéutico activo con una distribución de tamaño de partícula fina que permanece esencialmente igual por un periodo de tiempo aproximadamente seis meses a partir de la fecha de manufactura al almacenarse en condiciones ambiente; en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo comprende un corticoesteroide; en donde el producto farmacológico es almacenado por un periodo de tiempo de por lo menos siete días a una temperatura mayor a las de las condiciones ambiente antes de llevar a cabo pruebas de liberación sobre el recipiente.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Producto farmacológico el cual contiene un recipiente inhalador de dosis medida.	Formulación en un inhalador de dosis medida	Inhalador de dosis medida.
Contiene un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una combinación de los mismos	Comprende una cantidad efectiva de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano	Medio de suspensión seleccionado de un grupo que consiste 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.
Y por lo menos un agente farmacéutico activo, en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo comprende un corticoesteroide.	Y una cantidad efectiva de corticoesteroide	Ingrediente activo, corticoesteroide.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 21 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2.

El documento D1 da a conocer una formulación para inhalación en un recipiente, el cual contiene como ingrediente activo un corticoesteroide, seleccionado de furoato de mometasona y formoterol fumarato. Adicionalmente, comprende 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, un surfactante, manitol, glucosa

sucrosa, tetralosa y demás excipientes entre los que se encuentra etanol y ácido oleico.

De igual manera el documento D2 da a conocer una forma farmacéutica en aerosol el cual contiene una cantidad efectiva de furoato de mometasona y formoterol fumarato o una combinación de los mismos. El medio de suspensión comprende 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, además comprende un solvente, etanol y opcionalmente un surfactante. La formulación estuvo expuesta a temperatura de 25 a 40 °C.

En consecuencia, la reivindicación 21 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1 y D2.

Las reivindicaciones dependientes 21 – 24, 26 - 30 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 21, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 31 consiste en un producto farmacológico que comprende un recipiente inhalador de dosis medida que comprende por lo menos un agente farmacéutico activo, etanol, un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y una combinación de los mismos; en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo tiene una fracción de partícula fina que permanece esencialmente por al menos un periodo de tiempo de aproximadamente tres meses a partir de la fecha de manufactura al almacenarse en condiciones ambiente; en donde dicho por lo menos agente farmacéutico activo comprende furoato de mometasona; en donde el producto farmacológico es almacenado por un periodo de tiempo de por lo menos siete días a una temperatura mayor a las de las condiciones ambiente antes de llevar a cabo pruebas de liberación sobre el recipiente.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Producto farmacológico el cual contiene un recipiente inhalador de dosis medida.	Formulación en un inhalador de dosis medida.	Inhalador de dosis medida.
Contiene un agente activo, Furoato de mometasona.	Ingrediente activo, Furoato de mometasona.	Furoato de mometasona.
Un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y una combinación de los mismos.	Comprende una cantidad efectiva de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano	Medio de suspensión seleccionado de un grupo que consiste 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 31 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2.

El documento D1 divulga una formulación para inhalación, en inhalador de dosis medida, en donde el ingrediente activo corresponde a Furoato de mometasona y comprende una cantidad efectiva de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o una combinación de los mismos. El porcentaje de partículas finas es entre 55% y 85% en donde el tamaño es menos a 4.7µm. Las formulaciones fueron analizadas durante cuatro meses de almacenamiento a condiciones de temperatura superiores al ambiente, 40°C y 75 % de humedad relativa.

De igual manera, el documento D2 da a conocer una composición en un recipiente de dosis medida el cual contiene como agente activo Furoato de mometasona, en donde el medio de suspensión seleccionado de un grupo que consiste 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las formulaciones fueron analizadas aproximadamente durante 6 meses y almacenadas en rango de temperaturas desde 25°C a 40°C.

En consecuencia, la reivindicación 31 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1 y D2.

Las reivindicaciones dependientes 32 - 40 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 31, por lo cual se considera que no son nuevas.

7. Conclusión

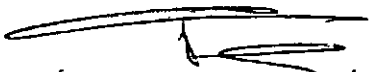
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03/020253	1 - 40	Novedad
D2	WO2005/041931	1 - 40	Novedad

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 (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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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 No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 28 AGO. 2012

Elaborado por: Paola Duarte
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 
Aprobado por: José Luis Salazar López