



No. 06-054801-00006-0000

Fecha: 2009-11-04 15:58:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-1851

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

Re: Expediente No. **06.054.801**

Solicitud de patente a nombre de **Nycomed GmbH, Inc.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, 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 **Nycomed GmbH, Inc.**, domiciliada en Konstanz, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9391 notificado por fijación en lista el 14 de agosto de 2009 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1915, 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 nueva memoria descriptiva y capítulo reivindicatorio que ahora consta de 29 cláusulas, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1, 21, 23, 27 y 34 a 41 y se reenumeraron las restantes de conformidad modificando su respectiva dependencia.

1.2 La antigua reivindicación 33 (nueva cláusula 29), se colocó como una reivindicación dependiente de la nueva cláusula 20.

En relación con las anteriores modificaciones, nos permitimos manifestar que las mismas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones de claridad, unidad de invención y excepciones de patentabilidad establecidas por el señor examinador en su concepto técnico No. 1915.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-

012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

El señor examinador en el folio 134 de su concepto técnico, establece que: *“La reivindicación 1 reclama un método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide que consiste en tratar en autoclave una suspensión en la cual los excipientes utilizados no son iónicos. Parece ser que la característica técnica que le proporciona nivel inventivo a la solicitud es esencialmente partir de una composición que carezca de excipientes de tipo iónico con lo que se logra evitar la aglomeración de las partículas del activo, sin embargo la expresión “que contiene uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico, todos los cuales son excipientes no iónicos”, es ambigua ya que da lugar a un número ilimitado de posibles composiciones de partida. El solicitante presenta en la descripción 3 ejemplos de formulación en donde todos los excipientes utilizados no son iónicos y consisten esencialmente en: glicerol, manitol, glucosa, tyloxapoly polisorbato 80 y 20. Se recomienda al solicitante limitar la solicitud dándole concisión al tipo de composición de partida del proceso, con base en los ejemplos que, soportan la solicitud. Esta misma limitación debe realizarse en la reivindicación 21.”*

Además señala que: *“La reivindicación 2 carece de concisión debido a que la etapa a), provee un número ilimitado de composiciones posibles; la expresión “contiene por lo menos un agente no iónico” es ambigua y da lugar a la posibilidad de que existan en la composición agentes iónicos. Debido a que según la descripción la condición esencial que le otorga nivel inventivo al proceso consiste en que la composición que se va a someter a esterilización por calor húmedo no contiene excipientes iónicos o posee un bajo contenido de estos; por lo tanto esta característica debe verse reflejada en la reclamación, delimitando el tipo de excipientes presentes según lo establecido en los ejemplos de ensayo y la cantidad de agentes iónicos máxima permitida en la composición con la que se logra evitar la aglomeración de ciclesonide y se mantiene la estabilidad de esta sustancia.”*

En cuanto a estas afirmaciones, nos permitimos manifestar que con la cancelación de las antiguas reivindicaciones 1 y 21 queda cabalmente superada la objeción formulada por ese despacho.

De otra parte, en cuanto a la expresión de la antigua reivindicación 2: “contiene por lo menos un agente no iónico”, es deseo del solicitante manifestar que la misma es suficientemente clara para una persona medianamente versada en la materia, principalmente cuando dicho término se encuentra adicionalmente especificado como **agente no iónico para “ajustar la osmolaridad”**. Aún más, una persona versada en la materia puede derivar ejemplos para este agente no iónico para ajustar la osmolaridad a partir de lo divulgado desde la página 10, línea 19 hasta la página 11 línea 18 el cual nos permitimos citar a continuación:

“El agente no iónico para ajustar la osmolaridad en relación con la invención se refiere a un agente aceptable para uso farmacéutico, que es de naturaleza no iónica y que corrientemente es usado para hacer isoosmóticas las

soluciones y/o las suspensiones farmacéuticas con los fluidos corporales. Los ejemplos de agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad, que pueden ser usados en relación con la presente invención, están seleccionados del grupo de manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, y mezclas de ellos. Los ejemplos preferidos son: manitol, glicerol, glucosa, o mezclas de ellos. La finalidad de añadir un agente para ajustar la osmolaridad es proveer una suspensión de acuerdo con la invención, que sea isoosmótica o cercana a isoosmótica con los fluidos del cuerpo; o sea, de 290 mosmol/kg. En una modalidad preferida de la invención, el agente no iónico para ajustar la osmolaridad está presente en dicha cantidad en la suspensión de acuerdo con la invención, para proveer una osmolaridad de la suspensión en la escala de 225-430 mosmol/kg, de preferencia en la escala de 250 a 350 mosmol/kg, en particular, de preferencia en la escala de 280 a 300 mosmol/kg. Como lo apreciarán las personas que tengan experiencia en la materia, la cantidad de agentes necesarios para ajustar la osmolaridad dependerá de la presencia de otros excipientes dentro de la formulación, que contribuyan a la osmolaridad total de la formulación."

Así las cosas, la persona versada en la materia será capaz de encontrar los ejemplos adicionales sin un esfuerzo excesivo. Por lo tanto, el solicitante respetuosamente se permite decir que una restricción adicional del alcance de la nueva reivindicación 1 limitaría de una forma indebida el alcance de protección de la solicitud en estudio.

Aún más, la nueva reivindicación 1 es clara porque la condición esencial de acuerdo con la invención es que para las suspensiones acuosas de ciclosonide que tienen como excipientes agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad, la etapa de esterilización en autoclave se puede llevar a cabo sin que se presente aglomeración o incremento en el tamaño de las partículas del ingrediente activo (ciclosonide) durante dicha etapa de esterilización. En consecuencia, solicitamos de manera atenta se retire la objeción en cuanto a la claridad de la nueva reivindicación 1.

3. Unidad de Invención

Respecto a la objeción planteada por ese despacho en relación con la antigua reivindicación 41, nos permitimos manifestar que con la cancelación de la misma, queda cabalmente superada esta objeción.

4. Excepciones a la patentabilidad

En cuanto a la materia objeto cubierta por las antiguas reivindicaciones 39 y 40, nos permitimos decir que dicha materia ya no hace parte del nuevo pliego de reivindicaciones que se adjunta al presente memorial.

5. Novedad

El señor examinador indicó en su concepto técnico No. 1915 que la invención en estudio, principalmente las antiguas reivindicaciones 22 a 26 y 28 a 38, carecía de novedad a la luz de lo revelado en el documento WO01/28562 (D1).

En relación con lo anterior, resulta pertinente dirigir la atención del señor examinador al artículo 16 de la Decisión 486 donde se establece que: “Una invención **se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica**.”

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida....”(el resaltado es nuestro).

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 que hacen parte de la nueva solicitud.

En efecto, 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 citada por ese despacho como anterioridad.

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”* (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, 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 cita como anterioridad; y

- Que la invención en cuestión 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 solicitud 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 toda vez que las características mostradas en el capítulo reivindicatorio modificado, no son enseñadas ni sugeridas por la anterioridad D1.

En efecto, el documento D1 reporta una formulación acuosa de ciclesonide que comprende además carmelosa sódica, cloruro de benzalconio (benzalkonium), como así se puede observar en la tabla 1 ubicada en la página 9 de D1. En este sentido, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que éste último ingrediente se conoce como un **desinfectante comúnmente empleado y que resulta ser un alérgeno potencial**. De hecho, la reputación de este ingrediente para la seguridad se encuentra publicada, por ejemplo en la entrada “benzalkonium chloride” en Wikipedia, principalmente en la parte de “safety” a lo largo de la referencia citada. Documento que nos permitimos anexar al presente escrito.

En ese orden de ideas, dado que la anterioridad D1 requiere el uso de un desinfectante, se puede concluir que las formulaciones de ciclesonide reportadas en D1 **no son estériles**, es decir, únicamente son formulaciones no infecciosas. Esta es una diferencia con las composiciones de la invención en estudio, toda vez que no se requiere de ingredientes como los mencionados anteriormente, de manera principal de un **desinfectante**, que como una persona versada en la materia sabe, se define como un agente que puede limpiar un artículo de alguno o

varios organismos patógenos que pueden causar una infección (véase por ejemplo wikipedia en la entrada “disinfectant”).

En contraste, el tratamiento adecuado con autoclave del método reclamado en la presente solicitud inactiva **todos** los hongos, bacterias, virus y también las esporas bacterianas (véase Wikipedia entrada “sterilisation”).

En consecuencia, no es posible alcanzar el mismo grado de seguridad mediante el uso de un desinfectante como el reportado en D1, es decir, mediante una sustancia que deje posiblemente algunos microorganismos reactivos permanentes en la formulación. Por consiguiente, la formulación acuosa de la invención al ser totalmente **estéril** es novedosa sobre lo reportado en D1 ya que no tendrá la necesidad de sustancias desinfectantes ni presentará el peligro de tener alguna clase de germen que no haya podido ser inactivado por desinfectantes, ya que al ser sometida a autoclave, se asegura que la formulación sea estéril y de paso no se formen grumos del agente activo.

Finalmente, también es importante dirigir la atención del señor examinador sobre el hecho que la forma para determinar si un documento afecta la novedad de una materia reclamada, radica en que ésta deba ser derivable directa e inequívocamente de dicha anterioridad. No en vano el *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* documento preparado por la OMPI en el 2004, manifiesta en la página 66 en el quinto párrafo que: “Un antecedente del estado de la técnica **no puede ser interpretado. Solamente lo que está descrito claramente o lo que es directamente derivable de la divulgación** de dicho antecedente puede ser usado en contra de la novedad de un objeto reivindicado.” (El resaltado es nuestro)

En este sentido, es claro que la invención en estudio es nueva sobre lo mencionado en la anterioridad D1 a la luz de las modificaciones realizadas en la reivindicación 1. Principalmente porque D1 no enseñan formulaciones acuosas estériles de ciclesonide.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión*

que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares” y “(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



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

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF:

EXPEDIENTE No. 06.054.801

SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NYCOMED
GMBH, INC.

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por

URCIBY

JIMENA

SCORAN

quien exhibió la c.c.

3999012

y Tarjeta Profesional

65738

MAQUETA

Fecha

1 OCT 2009

[Signature]
Guillermo Chaves Cristancho
NOTARIO 11 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.



REIVINDICACIONES

1.- Método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizado porque comprende los pasos de:

- (a). proveer una suspensión acuosa de ciclesonide, que contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales; y
- (b). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (a).

2.- Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ciclesonide es seleccionado del grupo de: [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, mezclas de los compuestos [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona y [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, en cualquier proporción de mezcla deseada; y mezclas de los compuestos [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona y [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, que consiste esencialmente de epímeros R.

3.- El Método de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque se selecciona el ciclesonide del grupo de ciclesonide, solvatos de ciclesonide, derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonide, solvatos de derivados fisiológicamente

P-1851
Rvs modificadas
Noviembre 2, 2009

33

funcionales, y mezclas de ellos.

4.- El Método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se selecciona el derivado fisiológicamente funcional de ciclesonide del grupo de $16\alpha,17-(22R)$ -ciclohexilmetilendioxi- $11\beta,21$ -dihidroxipregna- $1,4$ -dieno- $3,20$ -diona, $16\alpha,17-(22S)$ -ciclohexilmetilendioxi- $11\beta,21$ -dihidroxi-pregna- $1,4$ -dieno- $3,20$ -diona, y mezclas de ellos, en cualquier proporción de mezcla.

5.- El Método de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque el tamaño medio de partícula del ciclesonide es menor de $12\ \mu\text{m}$, de preferencia de 1 a $7\ \mu\text{m}$, más preferible, de 2 a $6\ \mu\text{m}$, en particular, de 2 a $4\ \mu\text{m}$.

6.- El Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente no iónico para ajustar la osmolaridad es seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, y mezclas de ellos.

7.-El Método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el agente para ajustar la osmolaridad está seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, y mezclas de ellos.

8.- El Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se seleccionan los excipientes adecuados del grupo de agentes para ajustar la osmolaridad, agentes de

suspensión, agentes para modificar al pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

9.- Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se seleccionan los excipientes adecuados del grupo de agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

10.- El Método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque los excipientes adecuados son excipientes no iónicos.

11.- El Método de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque está presente un agente para modificar el pH de la suspensión como excipiente, que es un ácido orgánico seleccionado del grupo de: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de ellos.

12.- El Método de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizado además porque se selecciona el agente de suspensión del grupo de: polisorbatos, tiloxapol, poloxámeros, poloxaminas, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, fosfolípidos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, y mezclas de ellos.

13.- El Método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque los agentes de suspensión son ésteres de ácido

graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos).

14.- El Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los pasos de:

- (a). disolver los excipientes no iónicos o los excipientes en agua;
- (b). filtrar opcionalmente la solución;
- (c). suspender de manera homogénea el ciclesonide dentro de la solución; y
- (d). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (c).

15.- El Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los pasos de:

- (a). disolver el agente no iónico para ajustar la osmolaridad, y opcionalmente otros excipientes, en agua;
- (b). filtrar opcionalmente la solución;
- (c). suspender de manera homogénea el ciclesonide dentro de la solución; y
- (d). tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (c).

16.- El Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a una temperatura por encima de 90°C.

17.- El Método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a una temperatura por encima de 120°C.

18.- El Método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque se lleva a cabo el tratamiento en

autoclave a 121°C durante al menos 15 minutos.

19.- El Método de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque la suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, tiene una osmolaridad en la escala de 225-430 mosmol/kg, en la escala de 250 a 350 mosmol/kg, o en la escala de 280 a 300 mosmol/kg.

20.- Una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizada porque contiene por lo menos un agente isotónico no iónico para ajustar la osmolaridad y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

21.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el tamaño medio de partícula del ciclesonide es menor que 12 μm , de preferencia de 0.1 a 8 μm , de preferencia de 1 a 6 μm , en particular, 2 a 4 μm .

22.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque el agente isotónico no iónico para ajustar la osmolaridad está seleccionado del grupo de: manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas, y mezclas de ellos.

23.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque el agente isotónico para ajusta la osmolaridad está seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, y mezclas de ellos.

24.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque los excipientes adecuados están seleccionados del grupo de agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

25.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque los excipientes adecuados son excipientes no iónicos.

26.- La suspensión acosa estéril de conformidad con la reivindicación 23 ó 24, caracterizada porque están presentes los agentes para modificar el pH de la suspensión como excipientes, que son un ácido orgánico seleccionado del grupo de: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de ellos.

27.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 23 o 24, caracterizada porque se selecciona el agente de suspensión del grupo de: polisorbatos, tiloxapol, poloxámeros, poloxaminas, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, fosfolípidos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, y mezclas de ellos.

28.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque los agentes de suspensión polisorbato son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos).

29.- La suspensión acuosa estéril de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque la concentración de ciclesonide dentro de la suspensión para nebulización está en la escala de 0.005 por ciento a 0.5 por ciento (en peso/volumen) (es decir, 0.05 mg/mL a 5 mg/mL).

Benzalkonium chloride

From Wikipedia, the free encyclopedia

Benzalkonium chloride, also known as **alkyldimethylbenzylammonium chloride** and **ADBAC**, is a mixture of alkylbenzyltrimethylammonium chlorides of various even-numbered^[2] alkyl chain lengths. This product is a nitrogenous cationic surface-acting agent belonging to the quaternary ammonium group. It has three main categories of use; as a biocide, a cationic surfactant and phase transfer agent in the chemical industry.

Contents

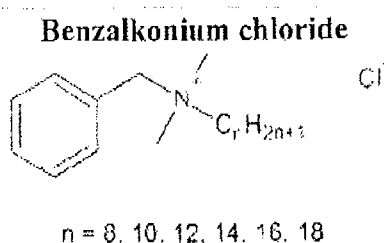
- 1 Properties
- 2 Availability
- 3 Applications
- 4 Biological activity
- 5 Safety
- 6 See also
- 7 References
- 8 Further reading
- 9 External links

Properties

Benzalkonium chloride is readily soluble in ethanol and acetone. Although dissolution in water is slow, aqueous solutions are easier to handle and are preferred. Solutions should be neutral to slightly alkaline, with colour ranging from colourless to a pale yellow. Solutions foam profusely when shaken, have a bitter taste and a faint almond-like odour which is only detectable in concentrated solutions.

Availability

Standard concentrates are manufactured as 50% and 80% w/w solutions, and sold under trade names such as BC50, BC80, BAC50, BAC80, etc. The 50% solution is purely aqueous, while more

 $n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$

IUPAC
name benzyl-dimethyl-tridecyl-azanium chloride

Identifiers

CAS number 8001-54-5
(<http://www.commonchemistry.org/ChemicalDetail.aspx?ref-8001-54-5>) ✓

EC number 264-151-6 (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?GENRE=ECNO&ENTREE=264-151-6>)

Properties

Molecular formula	variable
Molar mass	variable
Appearance	white or yellow powder; gelatinous lumps; colorless solution
Density	0.98 g/cm ³
Solubility in water	very soluble

Hazards

EU classification	C. N. 01 0
R-phrases	R21/22, R34, R50 [1]
S-phrases	S36/37/39, S45, S61 [1]
NEPA 704	

Flash point

✓ (what is
title=Be
Except who

chloride&diff=cur&oldid=311471330)
Otherwise, data are given for materials in their
solid state (at 25 °C, 100 kPa)

Infobox references

Benzalkonium chloride - Wikipedia, the free encyclopedia

Page 2 of 5

concentrated solutions require incorporation of rheology modifiers (alcohols, polyethylene glycols, etc.) to prevent increases in viscosity or gel formation under low temperature conditions.

Applications

Applications are extremely wide ranging, from disinfectant formulations to microbial corrosion inhibition in the oilfield sector.^[3] It is used in pharmaceuticals such as leave-on skin antiseptics, hygienic towelettes, and wet wipes. Lysol and ethanol-free solutions are often used in preparations used for skin disinfection prior to use of syringes. Its use as a preservative in cosmetics such as eye and nasal drops attests. There have been reports of allergic reactions associated with continuous, long-term use in sensitive users, especially on mucous membranes. As an antiseptic, it has the advantage of not burning when put on a wound, which is not the case with ethanol-based antiseptics or hydrogen peroxide.

Biological activity

The greatest biocidal activity is associated with the C12-C14 alkyl derivatives. The mechanism of bactericidal/microbicidal action is thought to be due to disruption of intermolecular interactions. This can cause dissociation of cellular membrane lipid bilayers, which compromises cellular permeability controls and induces leakage of cellular contents. Other biomolecular complexes within the bacterial cell can also undergo dissociation. Enzymes, which finely control a wide range of respiratory and metabolic cellular activities, are particularly susceptible to deactivation. Critical intermolecular interactions and tertiary structures in such highly specific biochemical systems can be readily disrupted by cationic surfactants.

Benzalkonium chloride solutions are rapidly acting biocidal agents with a moderately long duration of action. They are active against bacteria and some viruses, fungi, and protozoa. Bacterial spores are considered to be resistant. Solutions are bacteriostatic or bactericidal according to their concentration. Gram-positive bacteria are generally more susceptible than Gram-negative. Activity is not greatly affected by pH, but increases substantially at higher temperatures and prolonged exposure times.

Newer formulations using benzalkonium blended with various quaternary ammonium derivatives can be used to extend the biocidal spectrum and enhance the efficacy of benzalkonium based disinfection products. This technique has been used to improve virucidal activity of quaternary ammonium-based formulations to healthcare infection hazards such as hepatitis, HIV, etc. Quaternary ammonium formulations are now the disinfectants of choice for hospitals. This is on account of user and patient safety even on contact with treated surfaces and the absence of harmful fumes. Benzalkonium solutions for hospital use tend to be neutral to alkaline, non-corrosive on metal surfaces, non-staining and safe to use on all washable surfaces.

The use of appropriate supporting excipients can also greatly improve efficacy and detergency, and prevent deactivation under use conditions. Formulation requires great care as benzalkonium solutions can be readily inactivated in the presence of organic and inorganic contamination. Solutions are incompatible with soaps, and must not be mixed with anionic surfactants. Hard water salts can also reduce biocidal activity. As with any disinfectant, it is recommended that surfaces are free from visible dirt and interfering materials for maximal disinfection performance by quaternary ammonium products.

Although hazardous levels are not likely to be reached under normal use conditions, benzalkonium and other detergents can pose a hazard to marine organisms. Quaternary ammonium disinfectants are effective at very low ppm levels, so excess use should be avoided.

Safety

ADBAC is highly toxic to fish ($LC_{50} = 280 \mu\text{g ai/L}$), very highly toxic to aquatic invertebrates ($LC_{50} = 5.9 \mu\text{g ai/L}$), moderately toxic to birds ($LD_{50} = 136 \text{ mg/kg-bw}$), and slightly toxic to mammals ($LD_{50} = 430 \text{ mg/kg-bw}$).^[4] Benzalkonium chloride solutions of 10% or more are toxic to humans, causing irritation to the skin and mucosa, and death if taken internally.^[5]

Benzalkonium chloride is an allergen^{[6][7][8][9][10][11][12]} and several studies have cast doubt on its reputation for safety.^{[13][14]} Some products have been reformulated in light of this research, but it is still widely used in eyewashes, nose sprays, hand and face washes, mouthwashes, spermicidal creams, and in various other cleaners, sanitizers, and disinfectants. Manufacturers of over-the-counter artificial tears and eye washes became concerned about chemical sensitivity from long-term daily use and have in some products substituted EDTA as a preservative. Some have packaged eye drops in single-use vials with no preservative^[15] for sensitive eyes. There has also been concern that long-term use of benzalkonium as a preservative in nose sprays may cause swelling of mucosa and lead to rhinitis medicamentosa.

Contact lens solutions typically contain 0.002% to 0.01% benzalkonium chloride.^[16] K. C. Swan^[17] found that repeated use of benzalkonium chloride at concentrations of 1:5000 (0.02%) or stronger can denature corneal protein and cause irreversible damage to the eye. Swan also found that 0.04% to 0.05% solutions of benzalkonium chloride can cause punctures of the corneal epithelium. The disadvantages of using benzalkonium chloride solutions with contact lens are also discussed in the literature.^{[18][19]}

A disinfectant containing benzalkonium chloride and the related compound didecyltrimethylammonium chloride (DDAC) has been identified as the most probable cause of birth defects and fertility problems in caged mice.^[20]

See also

- Stearalkonium chloride, the benzalkonium chloride in which $n=18$

References

- [^]^a^b^c Record of *Quaternary ammonium compounds, benzyl-C8-18-alkyldimethyl, chlorides* in the European chemical Substances Information System ESIS (<http://ecb.jrc.it/esis/?GENRE=CASNO&ENTREE=63449-41-2>)
- [^] U.S. Environmental Protection Agency: Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC) (http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/REDs/adbac_red.pdf)
- [^] "Benzalkonium Chloride Solutions (<http://www.quatchem.co.uk/55.html>)". QuatChem Limited. 2009. <http://www.quatchem.co.uk/55.html>. Retrieved 2009-03-06.
- [^] (August 2006) *Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC)* (http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/adbac_red.pdf). U.S. Environmental Protection Agency Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, 114. Report. Retrieved on 2009-03-31.
- [^] Seymour Stanton Block (2001). *Disinfection, sterilization, and preservation* (http://books.google.com/books?id=3f-kPJ17_TYC&pg=PA303&lpg=PA303) (5, illustrated ed.). Lippincott Williams & Wilkins. p. 311. ISBN 0683307401. http://books.google.com/books?id=3f-kPJ17_TYC&pg=PA303&lpg=PA303.
- [^] Park HJ, Kang HA, Lee JY, Kim HO (2000). "Allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride in an antifungal solution". *Contact Derm.* **42** (5): 306–7. PMID 10789868 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789868>).
- [^] Liu H, Routley I, Teichmann KD (2001). "Toxic endothelial cell destruction from intraocular

- benzalkonium chloride". *J Cataract Refract Surg* **27** (11): 1746–50. doi:10.1016/S0886-3350(01)01067-7 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350\(01\)01067-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350(01)01067-7)). PMID 11709246 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709246>).
8. ^ Chiambaretta F, Pouliquen P, Rigal D (1997). "[Allergy and preservatives. Apropos of 3 cases of allergy to benzalkonium chloride]" (in French). *J Fr Ophthalmol* **20** (1): 8–16. PMID 9099278 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099278>).
 9. ^ Wong DA, Watson AB (2001). "Allergic contact dermatitis due to benzalkonium chloride in plaster of Paris". *Australasian J. Dermatology* **42** (1): 33–5. doi:10.1046/j.1440-0960.2001.00469.x (<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00469.x>). PMID 11233718 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11233718>).
 10. ^ Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (2000). "Occupational allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride". *Contact Derm.* **42** (6): 357–8. PMID 10871106 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871106>).
 11. ^ Oiso N, Fukai K, Ishii M (2005). "Irritant contact dermatitis from benzalkonium chloride in shampoo". *Contact Derm.* **52** (1): 54. doi:10.1111/j.0105-1873.2005.0483j.x (<http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.0483j.x>). PMID 15701139 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701139>).
 12. ^ Basketter DA, Marriott M, Gilmour NJ, White IR (2004). "Strong irritants masquerading as skin allergens: the case of benzalkonium chloride". *Contact Derm.* **50** (4): 213–7. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.00331.x (<http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00331.x>). PMID 15186375 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15186375>).
 13. ^ Graf P (2001). "Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data". *Respir Med* **95** (9): 728–33. doi:10.1053/rmed.2001.1127 (<http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2001.1127>). PMID 11575893 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11575893>).
 14. ^ Marple B, Roland P, Benninger M (2004). "Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions". *Otolaryngol Head Neck Surg* **130** (1): 131–41. doi:10.1016/j.otohns.2003.07.005 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2003.07.005>). PMID 14726922 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726922>).
 15. ^ Use of benzalkonium in ocular preparations and eye drops (<http://preservative.free.fr/English/indexen.htm>)
 16. ^ U.S. Patent 5,725,887, column 2, line 8
 17. ^ Swan, K. C., "Reactivity of the Ocular Tissues to Wetting Agents", *Am. J. Ophthalmol.*, **27**, 118 (1944).
 18. ^ M. Orton, et al., "Measurement of Preservative Binding with Polymacon Contact Lens", *Aust J Optom.*, **59**, 277 (1976)
 19. ^ M Akers, "Consideration in selecting antimicrobial preservative agents for parenteral product development", *Pharmaceutical Technology*, May, p. 36 (1984).
 20. ^ Hunt, P (Jun 2008). "Lab disinfectant harms mouse fertility. Patricia Hunt interviewed by Brendan Maher.". *Nature* **453** (7198): 964. doi:10.1038/453964a (<http://dx.doi.org/10.1038/453964a>). PMID 18563110 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563110>).

Further reading

- Bernstein IL: Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jan; 105(1 Pt 1): 39-44.
- Graf P: Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 1999 Oct; 21(10): 1749-55.
- Graf P, Hallen H, Juto JE: Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1995 May; 25(5): 395-400.

External links

- Nasal Saline Sprays - The Additives May Be the Problem (<http://www.ent-consult.com/salineadditives.html>)
- Chemical Database (<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>)

Retrieved from "http://en.wikipedia.org/wiki/Benzalkonium_chloride"

Categories: Chlorides | Quaternary ammonium compounds | Cationic surfactants | Antiseptics |

Benzalkonium chloride - Wikipedia, the free encyclopedia

Page 5 of 5

Disinfectants | Corrosion inhibitors

- This page was last modified on 15 October 2009 at 01:37.
 - Text is available under the Creative Commons Attribution-ShareAlike License; additional terms may apply. See Terms of Use for details.
- Wikipedia® is a registered trademark of the Wikimedia Foundation, Inc., a non-profit organization.

Farmacia
macéuticas,
medicinales;
rmacéutico,
o sanitario.
rofesionales
s y médicas.

vick✓
ppie
wartz
te
k

ueror
rité Editorial
I a XI.

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO

44-3. Efecto de la temperatura sobre la destrucción microbiana (gentileza de Nedegari Auzi).

Los conceptos comentados se refieren a valores promedio, dado que los valores D y z reales dependen en gran medida del medio que contiene a los microorganismos y de la historia de los microbios. A una temperatura de 121°C ningún microorganismo se asocia exactamente con $D = 1$ y $z = 10$. Sin embargo, el uso combinado de estos dos parámetros para el cálculo de F_0 y PNSU permite amplios márgenes de seguridad en lo que concierne a los microorganismos más comúnmente presentes.

F_0 o tiempo de esterilización equivalente a 121°C . Es muy importante calcular el efecto letal de la exposición de una población microbiana a una temperatura variable, T , relacionándolo con una esterilización hipotética efectuada a una temperatura constante, T_0 , durante el tiempo t_0 . Si se supone que la temperatura de referencia constante es de $121,1^{\circ}\text{C}$ (originalmente, 250°F) y el valor $z = 10$, el tiempo equivalente se designa como F_0 .

Así, F_0 es el tiempo de exposición equivalente a $121,1^{\circ}\text{C}$ del tiempo de exposición real a una temperatura variable, calculado para un microorganismo ideal con un coeficiente de temperatura igual a 10.

Introducido por primera vez en el *Laboratory Manual for Food Canners and Processors* por la National Canners Association en 1968, F_0 se convirtió en un parámetro común en la industria farmacéutica desde que la FDA lo utilizó extensivamente en las "Normas Propuestas" ("Proposed Rules") del 1 de junio de 1976 (21 CFR 212,3) con la siguiente acepción:

F_0 significa la cantidad de tiempo equivalente, en minutos a $121,1^{\circ}\text{C}$ o 250°F , dedicada a un producto durante el proceso de esterilización.

Para el cálculo de F_0 :

Se presume un valor z de 10°C o 18°F ; el término valor z implica la pendiente de la curva de tiempo de destrucción térmica y puede expresarse como la cantidad de grados centígrados [...] necesarios para inducir un cambio de 10 veces del índice de destrucción.

En la práctica no es posible conocer los valores de temperatura en relación con el tiempo transcurrido y F_0 se calcula de la siguiente manera:

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{\frac{T-121,1}{z}} \quad (2)$$

en donde Δt = intervalo de tiempo entre el seguimiento de las determinaciones de T , T = temperatura del producto esterilizado en el tiempo t y z = coeficiente de temperatura que se presume igual a 10.

Vapor saturado

Principios. La esterilización con vapor saturado es el método que permite una máxima combinación

de flexibilidad en la operación, seguridad en los resultados y bajos costos de planta y de producción.

El medio esterilizante evidentemente consiste en vapor saturado presurizado y la temperatura operativa usual es de 121°C , pero a menudo se utilizan temperaturas más altas o más bajas.

A veces se usa el término vapor saturado *seco*; es importante señalar que este estado representa una condición de vapor "ideal" y que en la práctica la esterilización se realiza con vapor saturado *húmedo*. Sin embargo, el vapor debe asociarse con el menor grado posible de condensación. La "proporción agua-vapor" define la cantidad de condensado en 100 partes por peso de vapor húmedo; una proporción agua-vapor de 0,95 significa que 100 g de vapor consisten en 95 g de vapor saturado seco y 5 g de condensado, el cual se encuentra, o debería encontrarse, a la misma temperatura que el vapor.

La confiabilidad de la esterilización efectuada con vapor saturado se basa en tres características particulares de este medio.

Cuando el vapor se condensa libera calorías a temperatura constante y en una cantidad considerable: 1 kg de vapor saturado puro que se condensa a 121°C (convirtiéndose en agua a 121°C , en consecuencia, sin enfriar) libera hasta 525 kcal.

Las temperaturas y las presiones del vapor saturado muestran una correlación doble. Cuando se determina la temperatura del vapor también se determina la presión y viceversa. El vapor saturado a 121°C invariablemente se asocia con una presión de 2,05 abs bar.

Este fenómeno tiene dos posibilidades prácticas muy interesantes: 1) una autoclave con vapor saturado puro puede controlarse indistintamente por el parámetro de temperatura o el parámetro de presión y 2) independientemente del parámetro utilizado para el control, el segundo parámetro puede utilizarse para verificar (o controlar) en forma cruzada el primer parámetro.

Una molécula de agua de 1 gramo (18 g, es decir, 18 mL en estado líquido) en la forma de vapor a 121°C y con una presión de 2,05 bar abs ocupa un volumen de aproximadamente 15 L. Esto implica que cuando el vapor se condensa a 121°C su volumen se contrae casi 1.000 veces. En consecuencia, el vapor adicional disponible llega espontáneamente al objeto a esterilizar. El condensado formado puede eliminarse fácilmente de la cámara de la autoclave por una descarga de condensado o, mediante una técnica más moderna, por purgación continua y forzada (como ocurre, por ejemplo, en los llamados esterilizadores de vapor dinámico).

Sin embargo, es necesario tener presentes otros tres fenómenos:

Para poder ejercer su acción inactivando los microorganismos (coagulación de las proteínas celulares), el vapor o, más generalmente, el calor húmedo, debe entrar en contacto con el microorganismo. Este contacto puede ser directo o indirecto. Por ejemplo, el contacto directo se produce cuando

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
/ **JIMENA ESCOBAR URIBE**

ASUNTO	Radicación	06-54801
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	- 14422
	Folios	7

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

No. Sol. Internacional	PCT/EP2004/053495
Fecha de Presentación Internal.	15-12-2004

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

Descripción: Folios: 11 a 41 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 42 a 50 (como se radicó inicialmente)
Folios: 145 a 151 (modificado)

Prioridad: Folio: 1
Fecha: 16-12-2003; país y número: EP03028848.4.

Respuesta solicitante: Folios: 137 a 143

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: SUSPENSIONES ACUOSAS DE CICLSONIDE PARA NEBULIZACIÓN

Problema Técnico Planteado: La necesidad de un proceso que permita la obtención de suspensiones acuosas estériles de ciclesonide mediante autoclave sin que se produzca aglomeración de partículas del activo.

Solución: modificar la suspensión de ciclesonide utilizando por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad, evitando así la aglomeración durante la esterilización.

IPC: A61K9/00; A61K47/10; A61K47/26; C07J71/00.

3. De la solicitud de Patente

a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 20 carece de concisión debido a que se reclama un número indeterminado de composiciones. Una composición debe caracterizarse por los componentes esenciales que la constituyen y no por las propiedades de los mismos.

En consecuencia la reivindicación mencionada no cumplen con el requisito de concisión de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art.22 Tratado PCT.

4. 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 16-12-2003

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	WO01/28562	CICLESONIDE CONTAINED PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR APPLICATION TO MUCOSA	26-04-2001
D2	libro	GENNARO A. "Remington Farmacia". Tomo 2. 19ª Ed. Editorial medica panamericana. Pág. 2249	1998

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 22 reclama una suspensión acuosa estéril de ciclesonide adecuada para nebulización, caracterizada porque contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y opcionalmente otros excipientes.

D1 divulga una formulación acuosa de ciclesonide para inhalación que contiene glucosa como agente no iónico para ajustar la osmolaridad (pág 10. tabla 2). D1 también enseña el uso de ácido cítrico como agente modificador del pH (pág. 7 línea 7) y polisorbato 80 (pág. 6 línea 24) como surfactante.

En consecuencia las reivindicaciones 20 a 29 carecen de novedad.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 reclama un método para preparar una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizado porque comprende los pasos de:

- a) Proveer una suspensión acuosa de ciclesonide, que contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales; y
- b) Tratar en autoclave la suspensión acuosa provista en (a)

El estado de la Técnica más cercano es D1 que divulga una formulación acuosa de ciclesonide para inhalación que contiene glucosa como agente no iónico para ajustar la osmolaridad y se utiliza para el tratamiento de la rinitis alérgica (pág 10. tabla 2).

La solicitud se diferencia de D1 en que no se especifica que la solución se haya esterilizado mediante un proceso de autoclave.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es proveer una composición estéril.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de un proceso que permita la obtención de suspensiones acuosas estériles de ciclesonide mediante autoclave sin que se produzca aglomeración de partículas del activo.

D2 describe el método de esterilización por vapor saturado en autoclave, la cual permite una máxima combinación de flexibilidad en la operación, seguridad en los resultados y bajos costos de producción (pág. 2249). El objetivo de la esterilización consiste en eliminar la capacidad de los microorganismos de sobrevivir y proliferar mediante la coagulación de las proteínas celulares. Este proceso de esterilización por vapor saturado es necesario cuando se requiere una composición que va a ser utilizada vía nasal para tratar la rinitis alérgica, ya que debido al padecimiento que se va a tratar con estas composiciones las mismas deben estar libres de microorganismos.

En consecuencia, sería evidente para el experto en la materia utilizar la composición divulgada en D1 y someterla a un proceso de esterilización por vapor

saturado en un autoclave para obtener una composición adecuada para uso nasal en el tratamiento de la rinitis. Así el método de las reivindicaciones 1 a 19 no tiene Nivel Inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO01/28562	20-29 1-19	Novedad Nivel Inventivo
D2	GENNARO A. "Remington Farmacia". Tomo 2. 19a Ed. Editorial medica panamericana. Pág. 2249	1-19	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la novedad el solicitante argumenta que D1 reporta una formulación acuosa de ciclesonide que comprende además carmelosa sódica, cloruro de benzalconio, siendo este último agente potencialmente alérgeno, dado que D1 requiere el uso de un desinfectante, se puede concluir que las formulaciones de ciclesonide reportadas en D1 no son estériles, es decir, únicamente son formulaciones no infecciosas. Esta es una diferencia con las composiciones de la invención en estudio. El tratamiento adecuado con autoclave del método reclamado en la presente solicitud inactiva todos los hongos, bacterias, virus y también las esporas bacterianas. Por consiguiente, la formulación acuosa de la invención al ser totalmente estéril es novedosa sobre lo reportado en D1.

Con respecto a los anteriores argumentos este despacho establece que la expresión "otros excipientes farmacéuticamente aceptables", deja abierta la posibilidad de que la composición aquí reclamada contenga sustancias como carmelosa sódica y cloruro de benzalconio los cuales se encuentran dentro del grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables. En cuanto a la esterilidad de la composición, para este despacho es claro que la esterilidad es producto del sometimiento de la composición a un proceso para lograr tal fin, por lo tanto dicha esterilidad no se considera una característica técnica de la composición. Las composiciones se caracterizan por las sustancias que las conforman y las proporciones en que estas se encuentran en el producto; los resultados obtenidos al someter la composición a algún proceso ya no se consideran características de la misma.

En conclusión, esta oficina mantiene su objeción con respecto a la novedad de la composición contenida en las reivindicaciones 20 a 29.

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 Nuevas Creaciones (C)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 3883	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-------------------------------------	--