

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1851

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-054801-00009-0000

Fecha: 2010-04-13 14:40:48 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Ira: 11 PATENTELIYII Lve: 378 PASLNACIONALI
Act: 444 RLSPULSIARLQUL Folios: 12

Re: Expediente No. 06.054.801

Solicitud de patente a nombre de Nycomed GmbH, Inc.

Yo, DILLA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 19 de febrero de 2010, 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. 14422 notificado por fijación en lista el 11 de diciembre de 2009 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3883, nos permitimos manifestar:

1. CLARIDAD

En el folio 160 del concepto técnico No. 3883, se argumenta que *"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 este sentido, es deseo del solicitante manifestar que contrario a lo expuesto por el señor examinador, una persona versada en la materia, especialmente un químico farmacéutico, puede discernir sin excesivo esfuerzo los agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad a partir de los agentes aniónicos. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia podrá darse cuenta del alcance de la protección de las reivindicaciones actualmente presentadas ante ese despacho. Esto significa que las reivindicaciones son lo suficientemente claras. De hecho, la claridad de la reivindicación 20 no ha sido objetada en ninguna otra parte del mundo, principalmente en la oficina europea. Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos presentar una copia informal de examen técnico realizado por la Oficina Europea para la solicitud correspondiente WO2005058935.

2. NOVEDAD

El señor examinador en su concepto técnico No. 3883 argumenta que: *"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.”

Adicionalmente, en el folio 162, concluye que “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 cuanto a estos argumentos, es deseo del solicitante hacer énfasis sobre el hecho que de acuerdo con la reivindicación 22 se reclama una composición estéril que es el producto del método novedoso de la reivindicación 1 para la preparación de una suspensión acuosa estéril de ciclesonide. Esto significa que la composición de la cláusula 22 no contiene microorganismos viables tal como es el caso de las bacterias y los hongos y por lo tanto, no tiene dentro de sus excipientes bactericidas o sustancias que controlen la presencia de bacterias y hongos dentro de la suspensión.

Adicionalmente, al indicar la invención en estudio que el método es útil para la preparación de suspensiones estériles de ciclesonide, es evidente que una persona versada en la materia técnica excluirá de los excipientes farmacéuticamente aceptables, sustancias bactericidas ya que es lógico que no las va a necesitar dentro del alcance de la invención debido a la característica técnica funcional de ser composiciones estériles, razón por la cual no es cierto que quede abierta la posibilidad de la participación de sustancias como cloruro de benzalconio dentro de la composición obtenida mediante el proceso de la solicitud en estudio como lo quiere hacer ver el señor examinador.

En ese orden de ideas, dado que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no especifican o sugieren un método que incluya el paso de la esterilización para la obtención de composiciones allí reveladas, es claro entonces que ninguno de estas dos referencias reportan soluciones acuosas de ciclesonida que tengan la característica técnica funcional de ser estériles.

En relación con lo anterior, nos permitimos decir que las reivindicaciones 20 a 29 contienen todas las características técnicas esenciales de la solicitud que definen a la invención y la hacen distintiva del estado del arte y definen además la solución al

problema técnico que intenta solucionar la invención que es la necesidad de suspensiones acuosas de ciclesonide que comprendan agentes de osmolaridad y que puedan ser susceptibles de someterse a esterilización mediante autoclave sin que se presente la aglomeración de las partículas de ciclesonide ni se presente aumento en el tamaño de partícula de dicho ingrediente activo durante el proceso de esterilización.

En este sentido, hacemos énfasis sobre el hecho que la ausencia de una contaminación o una impureza, es decir, de microorganismos viables, es un rasgo técnico funcional que no puede ser simplemente ignorado o menoscabado por el señor examinador. Además, no existe otra forma de caracterizar estas composiciones obtenidas mediante el método de la cláusula 1, toda vez que no se puede caracterizar las suspensiones de la invención por la “carencia de microorganismos viables” pues se estaría tipificando la suspensión por los “componentes” que no tiene, lo cual sí genera ambigüedad y falta de claridad.

En ese orden de ideas, es necesario señalar que las diferencias aunque sutiles son precisamente los rasgos técnicos que caracterizan la invención y la hacen novedosa de lo ya existente en la técnica. De hecho, el Manual Andino en su página 66 tercer párrafo sobre el particular, señala que: “*Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva.*” (El resaltado es nuestro). Por lo tanto hay que tener presente la característica de la esterilidad para las composiciones de la invención que junto con la presencia del ingrediente activo y el agente isotónico no iónico para ajustar la osmolaridad de la suspensión acuosa hacen que dichas suspensiones sean novedosas frente a las composiciones reportadas en el documento D1.

Aún más, la suspensión de acuerdo con la reivindicación 22 se encuentra destinada para la inhalación. Por tanto, la presencia o ausencia de microorganismos definitivamente hace la diferencia, lo cual es técnicamente importante. De hecho, únicamente mediante el uso del método especial de acuerdo con la reivindicación 1 es posible prescindir de sustancias microbicidas tal como aquellas empleadas en D1, es decir, excluir cloruro de benzalconio, que es conocido como un alérgeno como ya se explicó en nuestra respuesta del 4 de noviembre de 2009.

Por consiguiente, la característica técnica funcional de la “esterilidad” permite omitir tales microbicidas y brindarle a las composiciones reclamadas una característica técnica adicional. Esta característica es un rasgo técnico funcional de las reivindicaciones 20 a 29 que junto con la presencia del ingrediente activo con el agente isotónico no iónico permiten la obtención de suspensiones acuosas de ciclesonide libres de microorganismos, donde se evita la formación de aglomeraciones del ingrediente activo o el aumento en las partículas del mismo.

Una persona medianamente versada en la materia técnica puede fácilmente corroborar la presencia o ausencia de la característica técnica de la “esterilidad” mediante el uso de experimentos de crecimiento microbiano en cajas de petri y verificar a demás que la solución al problema técnico abordado por la solicitud en estudio que es el aumento o formación de aglomeraciones del ingrediente activo en suspensiones acuosas de ciclesonida estériles, se solucionó de manera asertiva al observar las pruebas detalladas consignadas en la memoria descriptiva, específicamente en los ejemplos comparativos ubicados entre las páginas 21 a 28 que muestran cómo no se observaron cambios significativos en el tamaño de las partículas después de someter a las composiciones al proceso de esterilización.

En resumen, las composiciones de la presente invención son novedosas frente a lo reportado en los documentos D1 y D2, respectivamente, gracias a la característica técnica de la “esterilidad”. En otras palabras, contrario a la composición cubierta en D1, la suspensión de acuerdo con la invención en estudio, principalmente en relación con la reivindicación 22 no contiene ninguna clase de microorganismos viables y tampoco comprende sustancias microbianas, como aquellas que se incluyen en los desarrollos reportados en D1 y D2.

Adicionalmente, D2 parece no estar relacionada para nada con el agente activo ciclesonida. Por lo tanto, la referencia D2 incluso carece de más características técnicas cuando se hace una comparación con la materia objeto de la solicitud en estudio, principalmente cuando se coteja con lo reclamado en la presente reivindicación 22. En consecuencia, solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones de novedad de las cláusulas 20 a 29 a la luz de los anteriores argumentos.

3. NIVEL INVENTIVO

El señor examinador en el folio 161 del concepto técnico No. 3883, argumenta que *“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 8pág. 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.”

4/

En relación con los argumentos presentados por el señor examinador, es deseo del solicitante manifestar que es consiente que el proceso de autoclave es conocido como tal por ejemplo a partir de D2 y que las suspensiones acuosas de ciclesonida son también conocidas, de ninguna manera el solicitante reivindica el proceso de esterilización o cualquier suspensión acuosa de ciclesonida. Sin embargo, el solicitante desea hacer énfasis sobre el hecho que las anterioridades D1 y D2 no pueden ser combinadas de manera evidente debido a que no existe ninguna clase de indicio o sugerencia en el documento D2 que lograra motivar a una persona medianamente versada en la materia para usar autoclave en combinación con excipientes no-iónicos. Aún más, en D2 no existe ninguna indicación de que se puedan obtener soluciones acuosas de ciclesonida que contengan dichos excipientes no iónicos y que luego se puedan esterilizar. Esto a todas luces es una razón de peso para indicar que D2 no puede resultar relevante para afectar la altura inventiva de la solicitud, pues claramente D2 no trata de solucionar el mismo problema de la solicitud o uno similar. Es más, D2 hace referencia a un método general de esterilización y no evidencia ni enseña ni resuelve los problemas de aglomeración o aumento de tamaño de partículas que presentan las suspensiones de ciclesonida.

Específicamente, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente no habría encontrado ninguna motivación para emplear autoclave cuando se comienza de la composición de ciclesonida de acuerdo con D1, toda vez que dicha composición se encuentra ya tratada con un microbicida, es decir, con cloruro de benzalconio, como así se indica en la tabla 1 en la página 9 de la referencia D1, razón por la cual, dicha persona encontraría redundante realizar un proceso de esterilización en autoclave a una composición que ya contiene sustancias y agentes bactericidas. Esto claramente alejaría a la persona de conocimientos promedio de la solución planteada en la solicitud en estudio.

Más aún, se sabía en el estado del arte que cuando se intentaba realizar la esterilización con autoclave de suspensiones acuosas de ciclesonida y excipientes normalmente presentes en formulaciones para nebulización, tal como cloruro de sodio que actúa como agente ajustador de la osmolaridad, se observaba la coagulación de las partículas de ciclesonida durante el proceso de esterilización, lo cual hacía que la suspensión no fuera adecuada para la aplicación por inhalación, como así se expone en la página 7 entre las líneas 14 a 20 de la descripción cuando se pone de manifiesto que: *“Cuando se trata en auto clave suspensiones acuosas de ciclesonide para nebulización, que contiene excipientes usualmente presentes en las formulaciones para nebulización (tales como cloruro de sodio como agente para ajustar la osmolaridad), se observa una aglomeración de las partículas de ciclesonide durante el proceso de esterilización, lo que hace que la suspensión ya no sea adecuada para aplicación por inhalación.”* Por tanto, una persona medianamente versada en la materia encontraría inútil y desalentador emplear autoclave para la preparación de suspensiones acuosas de ciclesonida para nebulización, toda vez que las enseñanzas del estado de la técnica le enseñaba que la esterilización afectaba el tamaño de las partículas del ingrediente activo.

De hecho, una persona medianamente versada en la materia técnica que tuviera en cuenta las enseñanzas del documento D1, estaría más motivada a realizar reemplazos en las sustancias bactericidas empleadas en dicha anterioridad con el ánimo de mejorar la acción antiséptica, pues sabía que los microbicidas químicos no afectaban la presión osmótica de menos de 290 mOsm.

El señor examinador podrá corroborar que al igual con lo que sucede en D2, la anterioridad D1 falla en indicar o sugerir que se pueda realizar un proceso para la preparación de suspensiones de ciclesonide donde participe el paso de esterilización en autoclave. De hecho, en la página 7 de D1 únicamente se menciona que se pueden adicionar un antiséptico conocido:

" In order to improve the physical properties, appearances, or smells of the composition of the present invention, a known antiseptic, a pH controlling agent, a preservative, a buffer, a colorant, a smell corrigent, and the like may be added, as desired. For example, benzalkonium chloride as the antiseptic, hydrochloric acid as the pH controlling agent, ascorbic acid as the preservative, citric acid and salts thereof as the buffer, Red No. 2 as the colorant, menthol as the smell corrigent may be mentioned. "

Adicionalmente, en los ejemplos enunciados en D1 también se hace alusión a la presencia necesaria del cloruro de benzalconio dentro de las suspensiones como se puede apreciar en las tablas 1 y 2 reportadas en las páginas 8 y 9 respectivamente.

"

Table 1

No.	Composition	Osmotic pressure (mOsm)	Clearance amount (%)			Residual amount (%)
			5 min	15 min	30 min	
1	Ciclesonida: 0.2 %w/w Crystalline cellulose carmellose sodium: 1.7%w/w Benzalkonium chloride: 0.02 %w/w	5	8.75	12.97	20.41	39.81

Table 2

"

No.	Composition	Osmotic pressure (mOsm)	Clearance amount (%)			Residual amount (%)
			5 min	15 min	30 min	
2	Ciclesonida: 0.2 %w/w Crystalline cellulose carmellose sodium: 1.7 %w/w Benzalkonium chloride: 0.02 %w/w Glucose: 5.7 %w/w	330	39.85	51.11	55.08	17.76

Así las cosas, se puede evidenciar que ninguno de los documentos citados por el señor examinador trata de solucionar el mismo problema expuesto en la solicitud en estudio o al menos un problema semejante, pues D1 se encuentra encaminado a mejorar la absorción del ingrediente activo ciclesonide en el tejido mucoso sin la necesidad de incorporar un mejorador de la absorción, toda vez que esta sustancia es un fuerte irritante de la mucosa nasal y D2 únicamente muestra los principios básicos de la esterilización.

Estos hechos constituyen indicios importantes de la existencia de altura inventiva en la solución propuesta en la solicitud en estudio, ya que la presente invención logra composiciones de ciclesonida libres de sustancias antisépticas como cloruro de benzalconio, y la omisión de sustancias mejoradoras de absorción, que son los causantes de reacciones alérgicas e irritaciones, respectivamente mediante suspensiones acuosas de ciclesonida con un agente no iónico, las cuales puede ser esterilizadas sin que se presenten problemas de crecimiento indeseado de las partículas y por consiguiente benefician su absorción en las paredes de tejido mucoso.

En ese orden de ideas, es importante señalar que lo argumentos anteriormente expuestos son indicios de la presencia de nivel inventivo en la solicitud en cuestión, según la doctrina consignada en el "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina", en su pagina 81, numeral 10.4 donde se explica que: "En la practica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;

-la sorprendente sencillez de la solución propuesta:

-el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;

-la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y

-el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aun insatisfecha.” (El resaltado es mío).

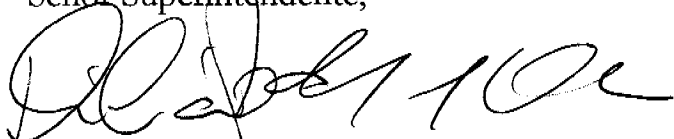
Es así que, la invención en estudio supera el prejuicio de **emplear sustancias bactericidas** y no esterilizar una suspensión de ciclesonide con un agente no iónico para evitar el efecto relacionado con **el aumento del tamaño de partículas del ingrediente activo una vez realizada la esterilización**.

En este sentido, es claro que la invención en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad expuestos en la Decisión 486, principalmente en lo que concierne a la claridad, novedad y altura inventiva.

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

NPA

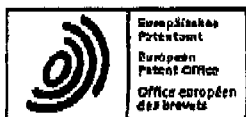
Robert

19. MAR. 2010 15:46

NYCOMED GMBH

NR. 636

S. 4



OW:

European Patent Office
80299 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4466



Kratzer, Bernd
Nycomed GmbH
Postfach 10 03 10
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

LINGANG / RECEIVED

19. Nov. 2009

General, Fachbereich
Intellectual Property
Nycomed GmbH

Formalities Officer
Name: Benitez Sierra, O
Tel: +31 70 940 - 8131
or call
+31 (0)70 940 45 00

Substantive Examiner
Name: Helps, Ian
Tel: +31 70 940 - 9208

Application No. 04 804 847.4 - 2117	Ref. 1245EPPCT01	Date 12.11.2009
Applicant Nycomed GmbH		

Communication pursuant to Article 94(3) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(2) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 4 months = 12.03.2010 *not. Sub/so*

from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 126(2) and 131(2) and (4) EPC. One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (R. 50(1) EPC).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Art. 94(4) EPC).



Helps, Ian
Primary Examiner
For the Examining Division

Enclosure(s): 3 pages reasons (Form 2908)

19. MAR. 2010 15:47

NYCOMED GMBH

NR. 636 S. 5

Datum
Date
Date 12.11.2009

Blatt
Sheet
Folio 1

Anmelde-Nr.:
Application No.: 04.804.847.4
Demande n°:

The examination is being carried out based on the following application documents.

Description

Pages 1 to 16 as published in WO-A-2005 058935.

Claims

Nos. 1 to 32 as filed with your letter of 3.7.2009.

- 1 The requirements of Article 123(2) EPC have been met by the set of claims now on file.
- 2 Document (B) (US-B1-6,392,036) discloses sterile solutions of glucocorticosteroids, including ciclesonide, (column 3, line 14) which may also contain a dispersing agent such as polyethylene glycol (column 5, line 40) or an agent to make the glucocorticosteroid suspension isotonic, such as glycerol or mannitol (column 5, line 66). The sterile suspension may also contain a thickening agent such as cyclodextrin (column 6, line 12). Although the function of polyethylene glycol or cyclodextrin as isotonic agents for adjusting the osmolality of the solution was not suggested, the disclosure document (B) anticipates the sterile solutions per se of claim 20 in which the agent for adjusting osmolality is polyethylene glycol, mannitol, glycerol or cyclodextrin. Claim 20 is therefore not novel over document (B). Claims 22 and 23 in which the isotonicizing agent is polyethylene glycol, mannitol, glycerol or cyclodextrin are also rendered not novel. Claims 24, 25 and 27 are also rendered not novel because the sterile solutions of (B) may also contain hydroxypropylcellulose (column 6, line 12). Claim 26 is also rendered not novel because the sterile solutions of (B) may also contain a pH modifying agent such as citric acid (column 5, line 56). Claim 28 is also rendered not novel because the sterile solutions of (B) may also contain polysorbate (column 5, line 31). Claim 21 is also rendered not novel because the mean particle size of the glucocorticoid of document (B) appears to be less than 12 micrometers (column 6, lines 23-27). Claim 29 is also rendered not novel because the concentration of glucocorticosteroid in the solutions of (B) appears to fall within the range as defined in claim 29 (column 6, lines 29-33). Claims 30 and 32 are also rendered not novel because the compositions of (B) are packed in sealed containers and used for the treatment of conditions such as asthma (column 6, lines 34-64).

19. MAR. 2010 15:48

NYCOMED GMBH

NR. 636

S. 6

Datum
Date
Date 12.11.2009

Blatt
Sheet
Feuille 2

Anmelde-Nr.:
Application No.:
Demande n°: 04 804 847.4

Claims 20-30 and 32 therefore do not meet the Novelty requirements of Articles 52(1) and 54 EPC.

- 3 The novel feature of claim 1 is the use of an autoclave in the method of preparing the sterile aqueous ciclesonide suspension containing the non-ionic agent for adjusting osmolality. The dependent claims 2 to 19 are novel by consequence. The novel feature of claim 31 is the continuous nature of the treatment regimen as well as the subject to be treated.

Claims 1 to 19 and 31 therefore meet the Novelty requirements of Articles 52(1) and 54 EPC.

- 4 Document (B) discloses a method for the sterilisation of glucocorticosteroids, including ciclesonide (see column 3, line 13). In this method the micronised glucocorticosteroid powder is subjected to dry heat. Document (C) describes the sterilisation of corticosteroids including ciclesonide using gamma ray irradiation. It would not have been obvious for the skilled man to carry out the presently claimed moist heat sterilisation using an autoclave, especially in view of the statement on column 2, lines 23-32 of (B).

Documents (A) and (D) give general background on the preparation and use of ciclesonide, but do not mention sterilisation.

Inventive step (Article 56 EPC) can be recognised for the presently claimed novel subject matter of claims 1-19 because the problem of providing an alternative method of sterilising ciclesonide suspensions for nebulisation has been solved in a non obvious manner.

- 5 Since document (B) already anticipates the preparation of sterile aqueous solutions of ciclesonide containing isotonizing agents, (see above), the objections regarding Article 82 EPC (lack of unity) between claims 1 to 19 drawn to a process of preparation of sterile aqueous suspensions of ciclesonide and claims 20-32 drawn to sterile aqueous suspensions of ciclesonide per se are maintained for reasons given in paragraph 2 of our previous communication.
- 6 In order to meet the requirements of Rule 42(1)b EPC, documents (A)-(E) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed.

19. MAR. 2010 15:48

NYCOMED GMBH

NR. 636 S. 7

Deliv.
Date
Date 12.11.2009

Blatt
Sheet
Feuille 3

Anmade-Nr.:
Application No.: 04 804 847.4
Demande n°:

- 7 When filing amended claims the Applicant should bring the description into line with the amendments. Care should be taken, especially of the introductory portion regarding statements of problem or advantage, not to add subject matter which extends beyond the scope of the application as originally filed (Article 123(2) EPC).

(12) **United States Patent**
Karlsson et al.

(10) **Patent No.: US 6,392,036 B1**
(45) **Date of Patent: May 21, 2002**

(54) **DRY HEAT STERILIZATION OF A
GLUCOCORTICOSTEROID**

(75) Inventors: **Ann-Kristin Karlsson**, Staffanstorp
(SE); **Cheryl Larrivee-Elkins**,
Framingham, MA (US); **Ove Molin**,
Huddinge (SE)

(73) Assignee: **AstraZeneca AB (CH)**

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/230,781**

(22) PCT Filed: **Nov. 11, 1998**

(86) PCT No.: **PCT/SE98/02039**

§ 3/1 Date: **Jan. 29, 1999**

§ 102(e) Date: **Jan. 29, 1999**

(87) PCT Pub. No.: **WO99/25359**

PCT Pub. Date: **May 27, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Nov. 14, 1997 (SE) 9704186

(51) Int. Cl.⁷ **C07J 71/00**; A61K 31/58;
A61K 31/56

(52) U.S. Cl. **540/63**; 540/84; 540/85;
514/174; 514/176; 514/177; 514/178

(58) Field of Search 540/63, 84, 85;
552/581, 588, 590, 598; 514/174, 176,
177, 178

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,962,430 A	6/1976	O'Neill	424/185
5,192,528 A *	3/1993	Radhakrishnan et al.	424/45
5,556,964 A *	9/1996	Hofstraet et al.	514/63
5,837,699 A *	11/1998	Scqucira et al.	514/169
6,066,292 A *	5/2000	Purwar	422/1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 92/11280	7/1992
WO	WO 95/31964	11/1995
WO	WO 96/09814	4/1996
WO	WO 96/32095	10/1996

OTHER PUBLICATIONS

Kanc, M. P. et al "Radolytic degradation of scheme for
60Co-irradiated corticosteroids " J. Pharm. Sci. vol. 72 No.
1 pp. 30-35 1983.*

Ansel, H. et al "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug
Delivery Systems " 6th edition, Williams & Wilkins, pp.
294-299 1995.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Kathleen Kahler Fonda

Assistant Examiner—Leigh C. Maier

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Fish & Richardson PC

(57) **ABSTRACT**

The invention provides a process for the sterilization of a
powdered form of a glucocorticosteroid, sterile
glucocorticosteroids, sterile formulations containing gluco-
corticosteroids and use thereof in the treatment of an allergic
and/or inflammatory condition of the nose or lungs.

18 Claims, No Drawings

DRY HEAT STERILIZATION OF A GLUCOCORTICOSTEROID

This application is the national stage entry under 35 USC 371 of PCT/SE98/02039 filed Nov. 11, 1998.

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to a process for sterilization of a powdered form of a glucocorticosteroid, sterile glucocorticosteroids, sterile formulations containing glucocorticosteroids and use thereof in the treatment of an allergic and/or inflammatory condition of the nose or lungs.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Various methods have been proposed in the past for the sterilization of glucocorticosteroids. PT-A-69652 discloses the cold sterilization of micronized glucocorticosteroids using mixtures of ethylene oxide and carbon dioxide, since, according to PT-A-69652, steroids in powder form are not stable at temperatures above 60° C. Specific examples of glucocorticosteroids are prednisolone, dexamethasone and prednisolone, and salts, esters and fluoro derivatives thereof, including dexamethasone acetate, dexamethasone phosphate, prednisolone pivalate and 9-alpha-fluoro prednisolone. However, ethyleneoxide is toxic and when it is used to sterilize glucocorticosteroids it has been found that the residual amounts of the ethylene oxide contravene pharmaceutical guidelines which require very low levels of residual ethylene oxide. Accordingly this method has been found to be unsuitable for producing therapeutically acceptable glucocorticosteroids and formulations thereof.

U.S. Pat No. 3,962,430 discloses a method for the production of sterile isotonic solutions of medicinal agents, which comprises adding the agent to a saturated solution of sodium chloride in water at 100° C. and then heating the mixture at 100-130° C. This method is not suitable for suspensions of fine particles of glucocorticosteroids which are intended for inhalation because the water, and the heating and cooling involved, produce unfavorable changes in the size of the particles. Indeed it can lead to the formation of bridges between the fine particles producing large, hard aggregates which will not deaggregate into the desired fine particles upon administration.

A putative alternative is dry heat sterilization. According to the European Pharmacopoeia (1996, pp. 283-4) a normal heat sterilization process runs at 180° C. for 30 min or at a minimum of 160° C. for at least 2 hours. According to Pharmacopoeia Nordica (1964, pp. 16) such a sterilization can be carried out at 140° C. for 3 hours. However at the temperatures of these processes glucocorticosteroids suffer significant degradation and are subject to changes in their surface structure.

Sterilization by β - or γ -irradiation is also known. Indeed Illum and Moeller in Arch. Pharm. Chem. Sci., Ed. 2, 1974, pp. 167-174 recommend the use of such irradiation to sterilize glucocorticosteroids. However when such irradiation is used to sterilize certain finely divided, e.g. micronized, glucocorticosteroids, they are significantly degraded.

WO-A-96 09814 to Andaris Ltd. relates to spray-dried particles of a water-soluble material with a mass median particle size of 1 to 10 μ m. The aim of the invention is to produce uniform and reproducible particles for use in dry powder inhalers. The water-soluble material is preferably a human protein or a fragment thereof, in natural or recombinant form, e.g. human serum albumin (HSA), alpha-1

antitrypsin or alcohol dehydrogenase. Also combinations of an active material with a carrier were produced e.g. budesonide and lactose. It is stated generally that the microparticles produced can be sterile without teaching how this could or would be achieved nor showing any proof thereof.

WO-A-96/32095 to Astra AB relates to a process for the preparation of respirable particles by dissolving an inhalation compound in a solvent, introducing the resulting solution containing the inhalation compound in droplet form or as a jet stream into an anti-solvent which is miscible with the solvent and which is under agitation. Budesonide with a mass median diameter (MMD) of less than 10 μ m is produced with the process. There is no information in WO-A-96/32095 about sterilization or sterile particles.

WO-A-92/11280 to Instytut Farmaceutyczny relates to a method of obtaining (22R) diastereoisomer of budesonide by a condensation reaction followed by crystallizing the crude product of condensation from ethanol. The obtained 21-acetate of budesonide (22R) is hydrolyzed and the product thus obtained is crystallized from ethyl acetate. The content of (22S) diastereoisomer of budesonide is 1% or less. There is no information in WO-A-92/11280 about sterilization or sterile particles.

We have also found that attempts at terminal sterilization of the pharmaceutical formulations, especially suspensions, e.g. aqueous suspensions, of glucocorticosteroids have all proved unsatisfactory. Such suspensions can not normally be sterilized by sterile filtration as most of the particles of glucocorticosteroid will be retained on the filter. We have also shown that moist heat sterilization, e.g. steam treatment of glass vials containing the product, leads to an unacceptable change in particle size.

Various aqueous suspensions of finely divided glucocorticosteroids are known, e.g. the budesonide-containing product known as Pulmicort® nebulising suspension. (Pulmicort® is a trademark of Astra AB of Sweden). Similar formulations of fluticasone propionate are known from WO-A-95/3 1964.

Accordingly a new process for the sterilization of glucocorticosteroids (and formulations containing them) is required.

Surprisingly we have now found that effective sterilization of dry glucocorticosteroids can be carried out at a significantly lower temperature than that considered necessary for the heat sterilization of other substances. Such sterile glucocorticosteroids can be used in the preparation of sterile formulations containing them.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to the invention there is provided a process for the sterilization of a glucocorticosteroid, which process comprises heat treating the glucocorticosteroid in the form of a powder at a temperature of from 100 to 130° C. The process is preferably carried out at a temperature of from 110 to 120° C., more preferably at about 110° C., preferably for up to about 24 hours, more preferable up to 10 hours, e.g. from 1 to 10 hours. The process is conveniently carried out under atmospheric conditions, i.e. in air, but may also be carried out under an inert gas atmosphere, e.g. an atmosphere of argon or nitrogen.

Surprisingly we have found that this process kills many more spores when applied to the glucocorticosteroid budesonide than when applied to the comparison substance calcium stearate. Even better results were obtained with the glucocorticosteroid rofleponide.

It is believed, but we do not intend to be limited by this explanation, that the unexpectedly low temperature at which

glucocorticosteroid, more preferably budesonide, rofleponide or rofleponidepalmitate, and most preferably budesonide, for use in the treatment of an allergic and/or inflammatory condition of the nose or lungs, e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rhinitis or asthma. The invention also provides the use of such a sterile glucocorticosteroid, preferably an anti-inflammatory glucocorticosteroid, more preferably budesonide, in the manufacture of a medicament (preferably a sterile medicament) for use in the treatment of such conditions.

According to the invention there is further provided a sterile pharmaceutical formulation comprising a glucocorticosteroid in an aqueous suspension, wherein the glucocorticosteroid is preferably a sterile finely divided glucocorticosteroid, such as budesonide.

According to the invention there is also provided a sterile pharmaceutical formulation comprising a glucocorticosteroid and one or more pharmaceutically acceptable additives, diluents or carriers. Examples of such additives include surfactants, pH regulating agents, chelating agents, agents rendering the suspension isotonic and thickening agents.

To obtain an efficient dispersion of the glucocorticosteroid particles in the suspension, a surfactant may be used, optionally in combination with e.g. lecithin. The surfactants may also function as stabilizing agents in the formulations according to the present invention. Examples of suitable surfactants include non-ionic surfactants of the alkyl aryl polyether alcohol type, specifically Tyloxapol™- a polymer of 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol with ethylene oxide and formaldehyde. Further suitable surfactants include sorbitan derivatives, e.g. polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, preferably of the Polysorbate or Tween™ groups, more preferably Polysorbate 80 or polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (Tween™80). Suitable surfactants also include polyoxyethylene ethers, especially polyoxyethylene alkyl ethers, preferably pentaethyleneglycol mono n-dodecylether or C₁₂E₅. Further suitable surfactants include poloxamers, polyoxyethylene castor oil derivatives, polyvinylalcohol and block copolymers of polyethylenoxides, polypropylenoxides, polybutylenoxides and polyethyleneglycols (PEGs) or mixtures of any of these. Further suitable surfactants include polyethylene glycol derivatives, especially polyethylene glycol 660 hydroxystearate or Solutol™ IIS 15, povidone, polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyethyleneglycols (PEGs).

The surfactant may be present at about 0.002 to 2% w/w of the formulation. We prefer the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters to be present at about 0.005 to 0.5% w/w, poloxamers at about 0.01 to 2% w/w, and polyoxyethylene alkyl ethers or the polyoxyethylene castor oil derivatives at about 0.01 to 1.0% w/w of the formulation.

The pH of the suspension may be adjusted as required. Examples of suitable pH regulating agents are weak organic acids, e.g. citric acid, strong mineral acids, e.g. hydrochloric acid, and strong alkaline agents, e.g. NaOH. Alternatively, the pH of the system can be adjusted by balancing the acid and salt forms of buffers such as citric acid, sodium citrate, acetic acid, sodium acetate and sodium phosphate. We prefer the formulations intended for inhalation to have a pH in the range of from about 3.5 to about 6.0, more preferably from 4.0 to 5.0, and most preferably from 4.2 to 4.8.

We also prefer the formulation to contain a suitable chelating agent, e.g. disodium edetate (EDTA). The chelating agent may be present at about 0.005 to 0.1% w/w of the formulation.

Agents which make the suspension isotonic may be added. Examples are dextrose, glycerol, mannitol, sodium chloride, potassium chloride and sodium bromide.

In order to form a stable suspension with a minimal tendency to agglomerate or form a sediment, a thickening agent may be included in the formulation. Examples of suitable thickening agents are cellulose derivatives, suitably cellulose ethers, or microcrystalline cellulose. Preferred cellulose ethers include ethylcellulose, ethylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxyethylethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and carboxymethylcellulose (CMC), e.g. the sodium salt thereof. Suitable thickening agents also include cyclodextrin and dextrin. Suitable thickening agents further include xanthan gum, guar gum and carbomer. Preferred thickening agents in the formulations of the invention are povidone, polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyethyleneglycols (PEGs).

The thickening agent may be present at about 0.1 to 3.0% w/w of the formulation. Preferably microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose (CMC) are present at about 0.5 to 2.5%, xanthan gum at about 0.3 to 3%, carbomer at about 0.1 to 2%, guar gum at about 0.3 to 2% and hydroxypropyl methyl cellulose at about 0.5 to 3.0% w/w of the formulation.

In the suspension the active constituent, e.g. budesonide, is present as small particles, where at least 90% of the small particles have a mass median diameter (MMD) of less than 20 μ m, suitably at least 80% less than 10 μ m, preferably at least 70% less than 7 μ m and most preferably at least 60% less than 4 μ m.

We prefer the suspension to contain from about 0.05 to about 20 mg/ml of the glucocorticosteroid. More preferably the suspension contains from 0.08 to 10 mg/ml of the glucocorticosteroid and most preferably from 0.1 to 5 mg/ml of the glucocorticosteroid.

A sterile pharmaceutical formulation comprising a glucocorticosteroid, such as finely divided budesonide, rofleponide or rofleponide palmitate, sterilized according to the present process, can be prepared by mixing the sterilized glucocorticosteroid with any suitable additional ingredient, e.g. a surfactant, a pH regulating or chelating agent, an agent rendering the suspension isotonic or a thickening agent. All components, other than the glucocorticosteroid, can be produced by sterile filtration of their aqueous solutions. The resulting sterile suspension may be stored under an over pressure of a sterile and inert gas, e.g. nitrogen or argon, and should be filled under aseptic conditions into pre-sterilized containers to produce a sterile pharmaceutical product, e.g. using a blow/fill/seal system.

The invention further provides a method for treatment of an inflammatory condition of the nose or lungs by administering to a mammal, especially a human being, suffering from such a condition a therapeutically effective amount of a sterile glucocorticosteroid or a sterile formulation containing a glucocorticosteroid, preferably a sterile formulation containing a sterile glucocorticosteroid produced according to the present invention. More specifically, the invention provides a method for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rhinitis, asthma or other allergic and/or inflammatory conditions by administering to a mammal, especially a human being, suffering from such a condition a therapeutically effective amount of a sterile glucocorticosteroid or a sterile formulation containing a glucocorticosteroid, preferably a sterile formulation containing a sterile glucocorticosteroid produced according to the present invention.

EXAMPLES

The invention is illustrated by reference to the following Examples which are not intended to limit the invention.

the glucocorticosteroids can be sterilized indicates that the glucocorticosteroid may provide some synergistic effect, when taken together with the heat treatment, in destroying the spores.

The glucocorticosteroid used in the invention is preferably an anti-inflammatory glucocorticosteroid, e.g. for use in nasal and oral inhalation. Examples of glucocorticosteroids which may be used in the present invention include betamethasone, fluticasone (e.g. as propionate), budesonide, tripredane, dexamethasone, beclomethasone (e.g. as dipropionate), prednisolone, fluocinolone, triamcinolone (e.g. as acetonide), mometasone (e.g. as furoate), rofleponide (e.g. as palmitate), flumethasone, flunisolide, ciclesonide, deflazacort, cortivazol, 16 α ,17 α -butyridenedioxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione; 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -butyridenedioxy-17 β -methylthio-androsta-4-ene-3-one; 16 α ,17 α -butyridenedioxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-methyl ester; methyl 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 α -carboxylate; 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid S-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl) ester; optionally in their pure isomeric forms (where such forms exist) and/or in the form of their esters, acetals or salts, where applicable. Suitably, use is made of mometasone furoate, beclomethasone dipropionate or fluticasone propionate or glucocorticosteroids with an asymmetric acetal structure, i.e. comprising 16 α ,17 α -butyridenedioxy, such as budesonide, rofleponide or rofleponide palmitate. Preferably, use is made of budesonide, rofleponide or rofleponide palmitate and most preferably of budesonide.

The glucocorticosteroid is preferably used in the form of a finely divided, e.g. micronized, powder, particularly in the form of finely divided particles having a mass median diameter of less than 10 μ m, more preferably less than 5 μ m. The glucocorticosteroid may alternatively be in an ultra fine form, e.g. having a mass median diameter of less than 1.0 μ m. The finely divided particles may be produced by conventional techniques known per se, e.g. by micronization or by direct precipitation. Information about micronization can be found e.g. in "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman, Liebermann and Klang, 2nd Ed., 1976, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.

The temperature, time, batch size and type of sterilizer used will be interdependent. Thus generally the higher the temperature used in the process according to the invention, the less time is required to sterilize the glucocorticosteroid. The process is preferably carried out for no more than 8 hours, e.g. from 1 to 8 hours, when the temperature is greater than about 110° C., more preferably no more than 4 hours. At a temperature of about 120° C. the process is preferably carried out for no more than 4 hours, e.g. from 1 to 4 hours, more preferably no more than 2 hours, e.g. from 1 to 2 hours.

At temperatures of from about 110° C. up to 130° C., a batch of 50 g of glucocorticosteroid may suitably be heat treated from 1 to 4 hours. If desired sub-batches, e.g. of 4x50 g. may be used.

The present process may be carried out such that it results in a more than log 4 reduction in the amount of heat resistant spores. The process of the present invention is suitably carried out such that it results in a log 6 reduction in the amount of heat resistant spores. The present process is preferably carried out such that it results in a more than log 6 reduction, and more preferably such that it results in a more than log 7 reduction in the amount of heat resistant spores.

A different way of characterizing the efficiency of a sterilizing process is by using the D value. The D value, also known as the D_T value, is the time (in minutes) required to reduce ("kill") a standardized population of spores by 90% or 1 log cycle, i.e. to a survival fraction of 1/10, at a specific temperature T (in ° C.).

The present process may be carried out such that the D value is less than about 240 min at the preselected temperature T, wherein T is in the range of from 100 to 130° C. The process of the present invention is suitably carried out such that the D value is less than 150 min at the preselected temperature T. Preferably, the process of the present invention is carried out such that the D value is less than 90 min at the preselected temperature T, and more preferably such that the D value is less than 30 min at the preselected temperature T. T is suitably 100, 110, 120 or 130° C.

The sterilization process is desirably carried out in such a manner that all parts of the bulk of the glucocorticosteroid reaches, and is maintained within, the desired temperature for the desired time.

The present process may be carried out batch wise or continuously, preferably batch wise.

The glucocorticosteroid starting material for the process, which material may be in finely divided form, is suitably substantially dry, i.e. containing less than about 1% (w/w) of water. Preferably, the starting material for the process contains less than 0.5% (w/w) of water, and more preferably less than 0.3% (w/w) of water.

The glucocorticosteroid starting material for the process suitably has a bioburden of less than 50 CFU (colony forming units) per gram. The glucocorticosteroid starting material for the process preferably has a bioburden of less than 10 CFU per gram, more preferably of less than 1 CFU per gram.

According to the invention there is further provided a sterile glucocorticosteroid (e.g. budesonide), suitably dry and preferably in the form of finely divided particles, e.g. having a mass median diameter of less than 10 μ m, and more preferably less than 5 μ m.

By the term "sterile" we mean a product which meets the criteria of sterility according to the US Pharmacopoeia 23/NF18, 1995, pp. 1686-1690 and 1963-1975, and which provides a therapeutically acceptable glucocorticosteroid and formulations thereof. Further regulations for sterility of the final product include the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 1998, Chapters 2.6.1 and 5.1.1), the British Pharmacopoeia (BP 1993, Appendix XVI A, p. A180 and Appendix XVIII A, p. A184) and the Japanese Pharmacopoeia (JP, 13th ed., pp. 69-71 and 181-182). Preferably, the therapeutically acceptable glucocorticosteroid and formulations thereof have been produced by a method which provides assurance of sterility according to the US Pharmacopoeia 23/NF18, 1995, pp. 1686-1690 and 1963-1975.

The glucocorticosteroid according to the invention will essentially maintain the same pharmacological activity and physico-chemical properties/its chemical purity and physical form as the starting material from which it is prepared, i.e. the degradation, and especially the chemical degradation, caused by the present sterilization process will be limited.

The glucocorticosteroid according to the invention is preferably at least 98.5% by weight pure, more preferably at least 99% by weight pure, and most preferably at least 99.2% by weight pure.

The invention further provides a sterile glucocorticosteroid, preferably an anti-inflammatory

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

ASUNTO	Radicación	06-54801
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	8

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

<u>Descripción:</u>	Folios: 11 a 41	(como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	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

Titulo 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)

Las reivindicaciones 1 y 20 carecen de concisión debido a que reclaman un número demasiado alto de alternativas posibles en relación con la composición de la suspensión acuosa de ciclesonide, ya que no se limita la composición de la suspensión en relación con los agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad y los excipientes adicionales.

La expresión "que contiene por lo menos un agente no iónico para ajustar la osmolaridad", da lugar a que la composición pueda contener además un agente iónico para ajustar la osmolaridad, lo cual es contrario a lo establecido por el solicitante en la descripción. Se recomienda limitar la composición de acuerdo con lo ensayado por el solicitante.

La reivindicación 8, 9 y 24 no son claras ya que divulgan la presencia de agentes para modificar el pH en la composición. Sin embargo, tal y como lo enseña el solicitante en el ejemplo 10 la presencia de agentes buffer o reguladores del pH aumentan el tamaño de partícula del activo después de la esterilización ya que es claro que este tipo de sustancias generan iones los cuales no son deseados en estas formulaciones.

En consecuencia la reivindicación mencionada no cumple 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*
D3	US 6,392,036	DRY HEAT STERILIZATION OF A GLUCOCORTICOSTEROID	21-05-2002

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

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:

- 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.

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.

D3 divulga una solución estéril de glucocorticosteroides, entre los cuales se incluye el ciclesonide (col. 3 línea 14), dicha composición puede contener agentes dispersantes como polietilenglicol (col. 5, línea 40) o un agente que le

proporcionen isotonicidad a la composición de glucocorticosteroide, como glicerol o manitol (col. 5, línea 66). La suspensión estéril también puede contener un agente viscosante como una ciclodextrina (col. 6, línea 12)

En consecuencia las reivindicaciones 20 a 29 carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US 6,392,036	1-29	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

- En relación con la novedad el solicitante afirma lo siguiente: "...de acuerdo con la reivindicación 22 se reclama una composición **estéril** que es el producto del método novedoso de la reivindicación 1 para la preparación de una suspensión acuosa estéril de ciclosonide. Esto significa que la composición de la cláusula 22 no contiene microorganismos viables tal como es el caso de las bacterias y los hongos y por lo tanto, no tiene dentro de sus excipientes bactericidas o sustancias que controlen la presencia de bacterias y hongos dentro de la suspensión." (folio 168)

En relación con los anteriores argumentos, esta Superintendencia presenta un nuevo documento D3 que divulga las suspensiones de ciclosonide estériles y los demás excipientes especificados en la presente solicitud incluyendo el agente no iónico para ajustar la isotonicidad. En consecuencia se ratifica la ausencia de novedad de las reivindicaciones 20-29.

- Con respecto al nivel inventivo el solicitante especifica que: "... se sabía en el estado del arte que cuando se intentaba realizar la esterilización

con autoclave de suspensiones acuosas de ciclesonida y excipientes normalmente presentes en formulaciones para nebulización, tal como cloruro de sodio que actúa como agente ajustador de la osmolaridad, se observaba la coagulación de las partículas de ciclesonida durante el proceso de esterilización, lo cual hacía que la suspensión no fuera adecuada para la aplicación por inhalación" (folio 171).

En respuesta a los argumentos del solicitante, esta Superintendencia encuentra que el estado de la técnica proporcionaba metodologías alternativas para lograr suspensiones de ciclesonida y otros glucocorticosteroides, evitando el proceso de esterilización terminal por calor húmedo o autoclave, debido a la inaceptable aglomeración de partículas a que da lugar en las composiciones, haciéndolas inadecuadas para su administración. Sin embargo, el estado de la técnica no proporciona información que sugiera sobre la sustitución del agente iónico un agente no iónico para ajustar la osmolaridad y evitar así el incremento en el tamaño de las partículas después del proceso de esterilización por autoclave.

Al parecer, lo realmente inventivo de la solicitud es la composición acuosa de ciclesonide que resiste la esterilización terminal por autoclave sin aglomeración de partículas, adecuada para aplicación por nebulización, la cual se caracteriza porque :

- a. Contiene un agente de tipo no iónico para ajustar la osmolaridad seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, lactosa, tetralosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas y mezclas de estos; y
- b. no contiene excipientes de tipo iónico.

El solicitante resuelve la necesidad de suspensiones acuosas de ciclesonide esterilizadas mediante autoclave con un adecuado tamaño de partícula, al desarrollar composiciones específicas como las ensayadas en los ejemplos 6, 7 y 8 las cuales son estables frente a la esterilización terminal por calor húmedo. El método de las reivindicaciones 1 a 19 carece de nivel inventivo, puesto que las etapas que lo constituyen son las comúnmente conocidas en un proceso de esterilización por autoclave y las mismas no le proporcionan ninguna característica diferencial o sorprendente al producto final, que como se mencionó anteriormente, son las composiciones específicas que ha ensayado el solicitante las que permiten lograr un producto estéril por autoclave con las características de tamaño de partícula deseadas.

137

187

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
_____ **29 OCT. 2014**

CONCEPTO TÉCNICO No. 2924	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-------------------------------------	--

2006 054801