



No. 06-054801- -00012-0000

Fecha: 2011-03-07 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12**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 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. 14120 notificado por fijación en lista el 29 de octubre de 2010 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2924, nos permitimos manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de 24 reivindicaciones en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 La materia objeto de las antiguas reivindicaciones 6 y 10 se ha incluido dentro de la nueva reivindicación 1, es decir, se especificó que el agente para ajustar la osmolaridad es no iónico y es del grupo que se indicaba en la antigua reivindicación 10. El sustento para esta modificación también se encuentra desde la página 10, línea 19 hasta la página 11, línea 18 de la memoria descriptiva.

1.2 Se canceló la antigua reivindicación 8.

1.3 Se modificó la antigua reivindicación 9 con el fin de especificar que los excipientes adecuados son excipientes no iónicos, de acuerdo con la modificación realizada en la reivindicación 1.

1.4 De igual manera, la materia objeto de las antiguas reivindicaciones 22 y 25 se introdujo en la antigua reivindicación 20 (nueva cláusula 17).

1.5 Se modificó la redacción de las antiguas reivindicaciones 11 y 26 con el fin de aclarar que el agente modificador de pH de la suspensión, cuando está

presente, es un ácido orgánico seleccionado del grupo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico y mezcla de los mismos. Esto, para aclarar que no se utilizan soluciones buffer, es decir, soluciones de ácidos débiles con su respectiva sal.

1.6 Las demás reivindicaciones se renumeraron y se modificó su dependencia de conformidad con las modificaciones anteriores.

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que las modificaciones anteriormente mencionadas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones establecidas por el señor examinador en su concepto técnico No.2924.

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 que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. CLARIDAD

En relación con las antiguas reivindicaciones 1 y 20, atentamente nos permitimos decir que con las modificaciones anteriormente expuestas, la objeción de claridad queda cabalmente atendida, toda vez que se limitó la composición de la suspensión en relación con los agentes no iónicos para ajustar la osmolaridad y se limitó los excipientes adicionales a aquellos no iónicos de acuerdo con la descripción.

En relación con la expresión señalada por el señor examinador, atentamente nos permitimos decir que con la limitación realizada en la reivindicación 1, es claro que el agente no iónico para ajustar la osmolaridad, de acuerdo con la invención, es uno seleccionado de mannitol glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

De otra parte, el señor examinador indica en el folio 183 que: *“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.”*

Sobre este particular, amablemente nos permitimos decir que la antigua reivindicación 8 se canceló y las nuevas reivindicaciones 7 y 20 se redactaron de

tal manera que se entienda que el ajustador de pH es un ácido orgánico seleccionado de un grupo específico de tres ácidos orgánicos y sus mezclas.

Aunado a lo anterior, respetuosamente nos permitimos decir que en el capítulo reivindicatorio no se está incluyendo soluciones amortiguadoras o buffers, toda vez que es claro a partir de las reivindicaciones 7 y 20 que el ajustador de pH es el ácido orgánico per sé. Aún más, atentamente nos permitimos manifestar que las soluciones amortiguadoras son soluciones de ácido débil con su respectiva sal y sirven para mantener un pH determinado, cuando a la solución se le agregan ácidos o bases que puedan modificar su pH, razón por la cual no son consideradas en la presente invención como ajustadores del pH.

Así las cosas, solicitamos de manera atenta a ese despacho se retiren las objeciones de claridad, toda vez que con las modificaciones y argumentos anteriores, la materia indicada ahora en el nuevo pliego reivindicatorio es clara para la persona versada en la materia técnica.

3. NOVEDAD

El señor examinador indica en el folio 185 de su concepto técnico que: "...esta Superintendencia presenta un nuevo documento D3 que divulga las suspensiones de ciclesonide 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."

En cuanto a estos argumentos y a la novedad de las reivindicaciones dirigidas a la composición en vista del documento D3, respetuosamente nos permitimos decir que si bien esta anterioridad enseña en las líneas 65 a 67 de la columna 5 que los agentes que pueden desempeñar el papel de isotónicos son dextrosa, glicerol, manitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y bromuro de sodio, también es cierto que D3 no reporta que las composiciones puedan tener como ajustadores de pH únicamente ácidos orgánicos como los reportados en la presente invención sin la presencia de la sal correspondiente para formar sistemas amortiguadores de pH.

Sobre este particular, atentamente dirigimos la atención del señor examinador al ejemplo 5 ubicado en la columna 9 de D3:

"

TABLE 5

Micronized budesonide	2-3 mg	15
Disodium edetate	0.1 mg	
Sodium chloride	8.5 mg	
Stabilizing agent	0.02-2 mg	
Anhydrous citric acid	0.28 mg	
Sodium citrate	0.5 mg	20
Purified water	to 1 ml	

"

Como se puede apreciar en la tabla citada, las composiciones reportadas por D3 contienen ácido cítrico/citrato de sodio, lo cual es la combinación de ácido débil y su respectiva sal para formar la parte amortiguadora de la solución, lo cual no hace parte de la materia objeto de la presente invención. Esto se constituye en un motivo para demostrar que las composiciones de la solicitud en estudio son novedosas frente a lo existente en la técnica anterior.

Por estas razones, nos permitimos decir que existe novedad de las antiguas reivindicaciones 20 a 29 (nuevas cláusulas 17 a 24) de la presente invención y solicitamos amablemente que se retiren estas objeciones.

4. NIVEL INVENTIVO

El señor examinador manifiesta en el folio 186 en los párrafos 2 y 3 que *“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 a(sic) 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”*

En relación con estos argumentos, respetuosamente manifestamos que el nuevo juego de reivindicaciones se limitó al proceso y a las composiciones que contienen las características anteriormente enunciadas por el señor examinador en su concepto técnico.

Finalmente, el señor examinador argumenta en el último párrafo del folio 186 que *“...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 diferencias o sorprendente al producto final...”*

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos hacer hincapié sobre el hecho que las anterioridades D1 y D2 no podrían ser combinadas de manera evidente por parte de una persona medianamente versada en la materia técnica,

debido a que no existe ninguna clase de indicio o sugerencia en el documento D2 que la lograra motivar para emplear la técnica de autoclave en combinación con excipientes no-iónicos para composiciones como las reclamadas en la presente solicitud.

Sumado a lo anterior, nos permitimos decir que en D2 no existe ninguna sugerencia en cuanto al hecho que se puedan obtener soluciones acuosas de ciclesonida que contengan dichos excipientes no iónicos y que luego se puedan esterilizar mediante una técnica de calor húmedo.

En ese orden de ideas, debe resultar claro que D2 no puede considerarse como relevante para afectar el nivel inventivo del proceso reclamado, pues D2 no trata de solucionar el mismo problema de la solicitud o uno similar. De hecho, la anterioridad D2 enseña un método general de esterilización y no reporta ni resuelve los problemas de aglomeración o aumento de tamaño de partículas que presentan las suspensiones de ciclesonida cuando tienen excipientes de tipo iónico y se someten a procesos de esterilización en húmedo como autoclave.

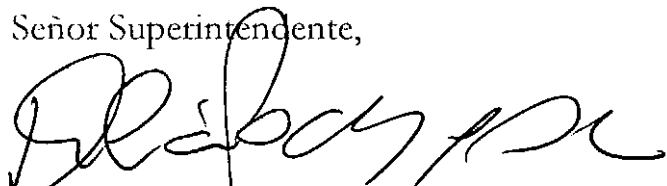
Así las cosas, respetuosamente reiteramos que ninguno de los documentos citados por ese despacho intenta solucionar el mismo problema o al menos uno semejante al expuesto en la invención en estudio, dado que D1 se relaciona con el mejoramiento de la absorción del ingrediente activo ciclesonida en el tejido mucoso sin la necesidad de incorporar un mejorador de la absorción y D2 únicamente muestra los principios básicos de la esterilización.

En conclusión, nos permitimos decir que gracias a las modificaciones realizadas en el pliego reivindicatorio y los anteriores argumentos, la presente solicitud tiene novedad y nivel inventivo sobre las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

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

NDA

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 que está seleccionado de: manitol, glicerol, glucosa, lactosa, trehalosa, sacarosa, propilenglicol, sorbitol, xilitol, polietilenglicol, etanol, isopropanol, ciclodextrinas, derivados de ciclodesxtrinas y mezclas de los mismos y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales no iónicos; 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 epimeros 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 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 $12\text{ }\mu\text{m}$, de preferencia de 1 a $7\text{ }\mu\text{m}$, más preferible, de 2 a $6\text{ }\mu\text{m}$, en particular, de 2 a $4\text{ }\mu\text{m}$.

6.-El Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente para ajustar la osmolaridad está seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, y mezclas de ellos.

7.- Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se seleccionan los excipientes no iónicos adecuados del grupo de agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

8.- El Método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque cuando está presente el agente para modificar el pH de la suspensión como excipiente, éste es un ácido orgánico seleccionado del grupo de: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de ellos.

9.- El Método de conformidad con la reivindicación 7, 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.

10.- El Método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque los agentes de suspensión son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos).

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

- (a). disolver los excipientes no iónicos 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).

12.- 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 no iónicos, 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).

13.- 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.

14.- El Método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a una temperatura por encima de 120°C.

15.- El Método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque se lleva a cabo el tratamiento en autoclave a 121°C durante al menos 15 minutos.

16.- 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.

17.- Una suspensión acuosa estéril de ciclesonide, adecuada para nebulización, caracterizada porque contiene por lo menos un agente isotónico no iónico para ajustar la osmolaridad que 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 y,

opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables no iónicos.

18.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 17, 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 .

19.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el agente isotónico para ajusta la osmolaridad está seleccionado del grupo de manitol, glicerol, glucosa, y mezclas de ellos.

20.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque los excipientes no iónicos adecuados están seleccionados del grupo de agentes de suspensión, agentes para modificar el pH de la suspensión, agentes quelatadores, conservadores, y mezclas de ellos.

21.- La suspensión acosa estéril de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque cuando están presentes los agentes para modificar el pH de la suspensión como excipientes, éstos son un ácido orgánico seleccionado del grupo de: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de ellos.

22.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 20, 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.

23.- La suspensión acuosa estéril de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque los agentes de suspensión polisorbato son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbatos).

24.- 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).