

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

Señor(a)
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2014/079258				
Fecha de Presentación Internacional	23 de diciembre de 2014				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	16-171797-00000-0000	29 de junio de 2016
Reivindicaciones	16-171797-00000-0000	29 de junio de 2016
	16171797	19 de diciembre de 2016
	16171797	16 de febrero de 2018
Respuesta del solicitante	16171797	16 de febrero de 2018
Prioridad	EP 13199783.5	Fecha: 30 de diciembre de 2013

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 4 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 16171797 del 16 de febrero de 2018).

Título de la solicitud: "COMPOSICIÓN COMBINADA DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO Y FORMOTEROL EN SOLUCIÓN ESTABLE PRESURIZADA PARA AEROSOL".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener un producto de combinación para aerosol que comprenden formoterol y glicopirronio, de tal forma que se pueda administrar en dosis eficaces y consistentes durante un tiempo de vida útil prolongado del producto, sin necesidad de condiciones de temperatura o humedad de almacenamiento particulares para conservar bajos los niveles de productos de degradación.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica en solución para aerosol que comprende bromuro de glicopirronio, formoterol, un propelente, un cosolvente y un ácido estabilizante.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/00, A61M 15/00, A61K 31/167, A61K 31/40, B65D 83/54, A61K 31/573.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara, porque persiste el inconveniente de reclamar la composición de la solicitud en términos de las dosis administradas de los principios activos, siendo esto un indicador de método de tratamiento, lo cual no se consideraría patentable. Para este caso, y teniendo en cuenta lo que la Descripción menciona, se sugiere a la solicitante que sustituya el término "dosificación" por "concentración", siendo esta unidad de medida independiente de la masa y el volumen ya sea de la dosis unitaria o del contenido total de la composición.

La reivindicación 4 no es clara, porque en primer lugar están caracterizando un producto (Un envase contenedor) en función de lo que contiene (las composiciones reclamadas en la solicitud) y no en función de sus características técnicas. En este

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

caso, el envase debe caracterizarse por los elementos propios de su campo técnico (dimensiones, material, componentes, entre otros).

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: El 30 de diciembre de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO2011/076843	"Combination therapy for COPD"	30/Junio/2011

El documento D1¹ composiciones para inhalación que comprenden glicopirrinio y formoterol, con un HFA como agente propelente. Opcionalmente, también puede contener beclometasona (Resumen).

El documento D2² divulga composiciones para inhalación que comprenden glicopirrinio y formoterol, con un HFA como agente propelente. Opcionalmente, también puede contener beclometasona (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Una composición farmacéutica en solución para aerosol para utilizar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende: (a) bromuro de glicopirrinio con una dosificación en el rango entre 5 y 26 µg por actuación; (b) fumarato de formoterol, o un solvato de dicha sal, con una dosificación en el rango entre 1 y 25 µg por actuación; (c) un corticosteroide para inhalación seleccionado entre dipropionato de beclometasona y budesonida, ambos en el rango entre 50 y 250 µg por actuación; (d) un propelente de HFA, (e) etanol en una concentración de 10 a 15%; (f) una cantidad estabilizante de un ácido mineral equivalente a ácido clorhídrico 1M en el rango entre 0,15 y 0,28 µg/µl, dicha composición está contenida en un envase de aerosol provisto de una válvula dosificadora que tiene por lo menos una junta de caucho butílico."* (Radicado N° 16171797 del 16 de febrero de 2018).

1https://es.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2011076841A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20110630&DB=EPODOC&locale=es_LP

2https://es.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2011076843A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20110630&DB=EPODOC&locale=es_LP

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

Solicitud	D2
Una composición farmacéutica en solución para aerosol	Una composición farmacéutica en solución para aerosol (Pág. 20 – 22; tablas 5 y 6)
Comprende bromuro de glicopirronio entre 5 y 26 µg por actuación	Comprende bromuro de glicopirronio 25µg por actuación
Comprende fumarato de formoterol entre 1 y 25 µg por actuación	Comprende fumarato de formoterol 6µg por actuación
Comprende un corticosteroide seleccionado entre dipropionato de beclometasona y budesonida, en el rango entre 50 y 250 µg por actuación	Comprende dipropionato de beclometasona 100µg por actuación
Comprende un propelente de HFA	Comprende HFA como propelente
Comprende etanol en una concentración de 10 a 15%	Comprende etanol anhidro
Comprende un ácido mineral equivalente a ácido clorhídrico 1M en el rango entre 0,15 y 0,28 µg/µl	Comprende ácido clorhídrico 1M en el rango entre 0,0496 y 0,263µg/µl
La composición está contenida en un envase de aerosol con válvula dosificadora que tiene una junta de caucho butílico	La composición está contenida en un envase de aerosol con válvula dosificadora que tiene una junta de caucho EPDM

El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la composición para aerosol reclamada en la reivindicación 1, porque este documento divulga composiciones farmacéuticas en solución para aerosol que comprenden por cada 63µl de composición: 25µg de bromuro de glicopirronio, 6µg de fumarato de formoterol, 100µg de dipropionato de beclometasona, HFA como propelente, etanol anhidro y ácido clorhídrico 1M entre 0,0496 y 0,263µg/µl, donde estas composiciones se encuentran contenidas en un envase con junta de caucho de EPDM (Etilen Propilen Dieno) (Pág. 20 – 22; tablas 5 y 6).

La diferencia entre la composición definida en la solicitud con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D2, consiste en que la composición reclamada en la solicitud se encuentra contenida dentro de un envase para aerosol con dosificador, donde dicho dosificador contiene una junta de caucho butílico, mientras que las composiciones que se divulgan el documento D2 están contenidas dentro de un envase para aerosol con dosificador, donde dicho dosificador contiene una junta de caucho EPDM (Etilen Propilen Dieno).

El efecto técnico que se obtiene por el hecho de incluir la junta de caucho butílico en el dosificador del envase de la composición permite que se disminuya la obtención de productos de degradación de los principios activos, específicamente DP3 (N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino] etil] fenil] formamida) y en consecuencia, aumentar el tiempo de estabilidad de la composición para aerosol que contiene los tres principios activos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D2 para obtener composiciones para aerosol que sean más estables y donde los productos de degradación sean los mínimos posibles.

Sin embargo, el mismo documento D2 menciona que las composiciones para aerosol que comprenden bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y dipropionato de beclometasona también están contenidas en envases con dosificador, donde dicho dosificador puede contener una junta de caucho butílico (Pág. 10, ln. 10 – 12). Adicionalmente, en el estado de la técnica se conoce que dada la estructura de diferentes tipos de cauchos, entre menos sitios reactivos tenga este tipo de caucho, la protección de moléculas de alta reactividad que interactúan con estos tipos de cauchos será mejor. En este caso se destaca que los cauchos butílico y de EPDM como los idóneos para mantener la integridad de sustancias reactivas (antioxidantes), donde es mejor la protección asociada al caucho butílico con respecto al caucho EPDM³.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría el envase de las composiciones del documento D2, incluyendo la junta de caucho butílico en el dosificador del envase, de acuerdo a lo sugerido en el mismo documento D2, para obtener de esta manera la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en el documento D2, carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 1 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición la reivindicación 1, por lo que se considera que estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 4 consiste en: *“Un envase de aerosol caracterizado porque está provisto de una válvula dosificadora que tiene por lo menos una junta de caucho butílico para contener una composición farmacéutica en solución para aerosol para utilizar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende: (a) bromuro de glicopirronio con una dosificación en el rango entre 5 y 26 µg por actuación; (b) fumarato de formoterol, o un solvato de dicha sal, con una dosificación en el rango*

³ Herdam, J.M., Stan, M., Giurginca, M. grafting antioxidants : VIII. Antioxidant activity and grafting of some N – (aryl) – 2, 6 – di – *tert* – butylquinoneimines. *Polymer Degradation and Stability*. 1995. 50; 59 – 63.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

entre 1 y 25 µg por actuación; (c) un corticosteroide para inhalación seleccionado entre dipropionato de beclometasona y budesonida, ambos en el rango entre 50 y 250 µg por actuación; (d) un propelente de HFA, (e) etanol en una concentración de 10 a 15%; (f) una cantidad estabilizante de un ácido mineral.” (Radicado N° 16171797 del 16 de febrero de 2018).

Solicitud	D2
Un envase de aerosol	Un envase de aerosol (Pág. 9 – 10)
Comprende una válvula dosificadora con junta de caucho butílico	Comprende una válvula dosificadora con junta de caucho EPDM
Contiene una composición farmacéutica en solución para aerosol que comprende: - bromuro de glicopirronio entre 5 y 26 µg por actuación - fumarato de formoterol entre 1 y 25 µg por actuación - un corticosteroide seleccionado entre dipropionato de beclometasona y budesonida, en el rango entre 50 y 250 µg por actuación - un propelente de HFA - etanol en una concentración de 10 a 15% - un ácido mineral	Contiene una composición farmacéutica en solución para aerosol que comprende: - bromuro de glicopirronio 25µg por actuación - fumarato de formoterol 6µg por actuación - dipropionato de beclometasona 100µg por actuación - HFA como propelente - etanol anhidro - ácido clorhídrico 1M en el rango entre 0,0496 y 0,263µg/µl (Pág. 20 – 22; tablas 5 y 6)

El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano al envase para aerosol reclamado en la reivindicación 4, porque este documento divulga un envase que tiene un dosificador con junta de caucho EPDM para administrar una composición en solución para aerosol que comprenden por cada 63µl de composición: 25µg de bromuro de glicopirronio, 6µg de fumarato de formoterol, 100µg de dipropionato de beclometasona, HFA como propelente, etanol anhidro y ácido clorhídrico 1M entre 0,0496 y 0,263µg/µl (Pág. 9 y 10; pág. 20 – 22; tablas 5 y 6).

La diferencia entre el envase definido en la solicitud con respecto al envase divulgado en el documento D2, consiste en el envase de la solicitud comprende un dosificador con una junta de caucho butílico, mientras que el envase divulgado el documento D2 comprende un dosificador, donde dicho dosificador contiene una junta de caucho EPDM (Etilen Propilen Dieno).

El efecto técnico que se obtiene por el hecho de incluir la junta de caucho butílico en el dosificador del envase de la composición permite que se disminuya la obtención de productos de degradación de los principios activos, específicamente DP3 (N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino] etil] fenil]

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

formamida) y en consecuencia, aumentar el tiempo de estabilidad de la composición para aerosol que contiene los tres principios activos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el envase divulgado en el documento D2 para obtener un envase para aerosol que permita contener composiciones para aerosol y hacerlas más estables y donde los productos de degradación sean los mínimos posibles.

Sin embargo, el mismo documento D2 menciona que las composiciones para aerosol que comprenden bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y dipropionato de beclometasona también están contenidas en envases con dosificador, donde dicho dosificador puede contener una junta de caucho butílico (Pág. 10, ln. 10 – 12). Adicionalmente, en el estado de la técnica se conoce que dada la estructura de diferentes tipos de cauchos, entre menos sitios reactivos tenga este tipo de caucho, la protección de moléculas de alta reactividad que interactúan con estos tipos de cauchos será mejor. En este caso se destaca que los cauchos butílico y de EPDM como los idóneos para mantener la integridad de sustancias reactivas (antioxidantes), donde es mejor la protección asociada al caucho butílico con respecto al caucho EPDM⁴.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría el envase de las composiciones del documento D2, incluyendo la junta de caucho butílico en el dosificador del envase, de acuerdo a lo sugerido en el mismo documento D2, para obtener de esta manera la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 4 de acuerdo a lo divulgado en el documento D2, carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 1 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición la reivindicación 1, por lo que se considera que estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

⁴ Herdam, J.M., Stan, M., Giurginca, M. grafting antioxidants : VIII. Antioxidant activity and grafting of some N – (aryl) – 2, 6 – di – *tert* – butylquinoneimines. *Polymer Degradation and Stability*. 1995. 50; 59 – 63.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011/076843	1 a 4	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

La solicitante refiere que la composición de la solicitud presenta ventajas con respecto a lo divulgado en el documento D2, porque la presente solicitud el almacenamiento de la formulación en recipientes particulares que tienen juntas de caucho butílico evita la formación del producto de degradación DP3 incluso después de 6 meses (el DP3 siempre está por debajo del límite de detección del 0.10% p/p), mientras que la misma formulación, almacenada en latas de aluminio convencionales provistas de válvulas con juntas de EPDM, el producto de degradación DP3 comienza a formarse inmediatamente después de 3 meses (en cantidades que varían de 0.4 a 6.6% p/p, dependiendo de los niveles de ácido) y a los 6 meses puede alcanzar niveles que van del 1 al 10% p/p, incluso en presencia de cantidades estabilizantes óptimas de ácido.

Con respecto a lo anterior, este Despacho se permite aclarar que si bien las composiciones de la solcitiud presentan un efecto técnico reconocible, esto no significa que se le pueda reconocer altura inventiva, porque de acuerdo a lo divulgado en el documento D2, las composiciones para aerosol están contenidas en un envase con dosificador que puede contener juntas de caucho butílico (Pág. 10, ln. 10 – 12). Además, de acuerdo a lo divulgado por Herdam et al, un material de caucho interactúa menos con las sustancias contenidas, en la medida de que este caucho posea menos grupos reactivos en su estructura; si bien en esta publicación se menciona que los mejores resultados se obtienen empleando caucho de EPDM y caucho butílico, teniendo en cuenta que el caucho EPDM tiene un grupo dieno que es reactivo, mientras que el caucho butílico conforma una estructura alifática saturada no reactiva. Bajo este principio, la persona versada en la materia puede preferir el caucho butílico con respecto al EPDM, con el fin de que este caucho sea inerte con otras sustancias. Por lo tanto, la persona versada en la materia tiene la motivación para sustituir la junta de caucho EPDM por el caucho butílico en el envase que contiene la composición reclamada. Po resta razón, se considera que el objeto de la presente solicitud carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4265

Ref. Expediente N° 16171797

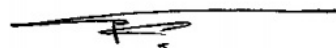
contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ