

P-11825

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-171.781**

Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., domiciliada en Parma, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **2666** notificado el 07 de marzo de 2018, relacionado con concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 30 de mayo de 2018, atentamente me permito manifestar:

1. Modificación a las Reivindicaciones

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 capítulo reivindicatorio, el cual consta de 5 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se reemplazó la expresión “*dosificación*” con “*concentración*” en las reivindicaciones 1 y 5 (anterior reivindicación 6).
- 1.2** Se incorporó el contenido de la anterior reivindicación 2 en la nueva reivindicación 1, a fin de recitar la cantidad de ácido mineral. Por lo tanto, no se incluye la anterior reivindicación 2 y las demás reivindicaciones, así como sus dependencias han sido reenumeradas.

-
- 1.3 Se incluyó los posibles propelentes HFA en la nueva reivindicación 1, según el soporte que provee la Descripción.
 - 1.4 No se incluyó las expresiones “*destinada para uso*” y “*para uso*”.
 - 1.5 Se modificó el contenido de la nueva reivindicación 5, con el ánimo de definir un inhalador presurizado de dosis medida que incluye una lata de aerosol caracterizada porque está recubierta internamente por una resina que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP), dicha lata contiene una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol, según se define en la invención.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, novedad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y definido con mayor claridad.

De otro lado, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 del 2016.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En particular, teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a la reivindicación 1, puede establecerse que la composición se encuentra claramente definida por sus

componentes y proporciones. Se solicita atentamente tener en cuenta que la característica de estar contenida en una lata está directamente asociada al efecto técnico de la invención, por lo que se considera aceptable (sin esta asociación se perdería el sentido de la solicitud). En todo caso, la reivindicación como está redactada resulta lo suficientemente clara y concisa para una persona del oficio normalmente versada en la materia, cumpliendo con los requerimientos de la legislación aplicable.

De otro lado, las nuevas reivindicaciones no incluyen las expresiones “*destinada para uso*” y “*para uso*”.

Finalmente, la nueva reivindicación 5 fue modificada para definir un inhalador presurizado de dosis medida caracterizado por sus componentes. Al igual que para el caso de la reivindicación 1, se considera que la referencia a la composición es aceptable, toda vez que está directamente relacionada con el efecto técnico de la solicitud (sin esta asociación se perdería el sentido de la solicitud). En todo caso, la reivindicación como está redactada resulta lo suficientemente clara y concisa para una persona del oficio normalmente versada en la materia, cumpliendo con los requerimientos de la legislación aplicable.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye 5 reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Unidad de Invención

En este sentido, se desea poner de presente lo señalado por el Artículo 25 de la Decisión 486: “*La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo*”.

De conformidad con lo anterior, una solicitud de patente puede contener un grupo de invenciones relacionadas entre sí, conformando un único concepto inventivo.

En la presente solicitud, inhalador presurizado de dosis medida descrito en la nueva reivindicación 5 está caracterizado por sus componentes y estructura, es decir, el recubrimiento y la composición farmacéutica. Esta última corresponde a la misma composición farmacéutica definida en la reivindicación 1 y, por ende, tanto la

reivindicación 1 como la 5 están relacionadas entre sí, conformando un único concepto común inventivo.

Consecuentemente, la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486/00.

5. Novedad y Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las anteriores reivindicaciones 1 a 4 la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento WO2011076843 (D1), así como el nivel inventivo de la anterior reivindicación 5 a la luz de D1 y su combinación con el documento WO2012158166 (D2).

A este respecto, me permito indicar que los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 establecen que *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”* y *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, deberá revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

De otro lado, el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante señalar que la presente invención es tanto novedosa como inventiva a la luz de los documentos D1, D2 y su combinación.

Específicamente, llamamos la atención del examinador frente a las modificaciones introducidas a las reivindicaciones 1 y 5 (anterior reivindicación 6), las cuales ahora recitan:

1. Una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

- (a) bromuro de glicopirronio a una concentración en el rango de 5 a 26 µg por actuación;*
- (b) fumarato de formoterol, o un solvato de dicha sal, a una concentración en el rango de 1 a 25 µg por actuación;*
- (c) un corticosteroide para inhalación seleccionado de dipropionato de beclometasona y budesonida ambos a una concentración en el rango de 50 a 250 µg por actuación;*
- (d) un propelente HFA seleccionado del grupo que conste de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), y una mezcla de los mismos;*
- (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 de 0,15 a 0,28 µg/µl;*

dicha composición está contenida en una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

5. Un inhalador presurizado de dosis medida que incluye una lata de aerosol caracterizada porque está recubierta internamente por una resina que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP), dicha lata contiene una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol que comprende:

- (a) bromuro de glicopirronio a una concentración en el rango de 5 a 26 µg por actuación;*
- (b) fumarato de formoterol, o un solvato de dicha sal, a una concentración en el rango de 1 a 25 µg por actuación;*
- (c) un propelente HFA;*
- (d) etanol en el rango de 10 a 15%;*
- (e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral equivalente a ácido clorhídrico 1M en el rango de 0,15 a 0,28 µg/µl; y,*
- (f) un corticosteroide para inhalación seleccionado de dipropionato de beclometasona y budesonida ambos en el rango de 50 a 250 µg por actuación.*

Tal como puede establecer una persona del oficio normalmente versada en la materia, el documento D1 no revela ni una composición farmacéutica ni un inhalador

presurizado de dosis medida, como se reivindican ahora. Por lo tanto, la reivindicación 1 y sus dependientes, así como la reivindicación 5 son novedosas sobre D1, cumpliendo con lo establecido en el Artículo 16 de la Decisión 486/00.

Por otra parte, en cuanto al nivel inventivo se desea manifestar lo siguiente:

El arte previo enseña la **estabilización** de una formulación en solución que comprende formoterol y bromuro de glicopirronio **mediante la adición de una cantidad bien seleccionada de un ácido** (y en particular ácido clorhídrico 1M) **y una posible mejora adicional de esta estabilización por compresión al vacío** (es decir, eliminando oxígeno del producto antes de sellar el contenedor con la válvula).

Con la presente invención se provee la solución a un problema técnico diferente, es decir, **la minimización o prevención/eliminación de la formación de un producto específico** que se produce por la interacción de la combinación de formoterol y bromuro de glicopirronio, en una formulación de solución de HFA presurizada, cuando se almacena en latas de aerosol recubiertas internamente por una resina que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP), y que se ha detectado previamente como DP3 (producto de degradación 3) y luego identificado por el solicitante como *N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida* (véanse los detalles analíticos en la sección experimental de la solicitud).

En los datos comparativos reportados en la Descripción, sumados a los presentados en respuesta al primer Oficio de Fondo No. 16154, **se muestra con hechos que las composiciones que obtuvieron los mejores resultados con respecto a:**

- (a) el mayor contenido de ingredientes activos,
- (b) el menor contenido de productos de degradación, y
- (c) **la no formación del producto de degradación específico 3** (DP3 - ahora químicamente definido)

se logró cuando la composición se almacenó en latas de aerosol con un recubrimiento interno que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP), en comparación con una composición idéntica almacenada en latas

de aerosol de aluminio convencionales provistas de una válvula dosificada que tiene junta de caucho de EPDM. Esto no es sugerido por los documentos del arte previo.

El problema resuelto por la presente invención no es la solución de un mero problema de estabilidad, sino que evita/excluye la formación de un producto específico derivado de la interacción de formoterol y bromuro de glicopirronio cuando se disuelve en un sistema de etanol HFA, en presencia de ácido (y en particular HCl 1M).
Esto no era conocido en el arte previo y, por ende, tampoco había sido resuelto.

También se desea resaltar que la novedad y el nivel inventivo han sido reconocidos por la Oficina Europea de Patentes (oficina con la cual se tiene actualmente firmado un acuerdo de PPH, es decir que se reconoce la validez de los resultados del examen de patentabilidad), mediante la concesión de la patente europea correspondiente al **No. EP 3 089 735**, cuya notificación de concesión se publicará el 11 de julio de 2018.

A continuación, se provee datos adicionales, resaltados en verde, en donde se demuestra que para la mayoría de las formulaciones estables de D1 preparadas con la etapa adicional de prensado al vacío (para eliminar el oxígeno), se obtuvo la formación del compuesto DP3 no deseado:

Número de Formulación/ Prensado	BDP (% de residuo vs t 0)	FF (% de residuo vs t 0)	GLY (% de residuo vs t 0)	Impurezas/ Productos de Degradación (% sobre la composición total)		DP3 (% sobre la composición total) después de 3 meses de almacenamiento	DP3 (% sobre la composición total) después de 6 meses de almacenamiento
1 N	101.2	89.4	98.5	3.5			
2 N	99.6	89.0	97.5	2.5			
3 N	98.8	89.3	96.7	1.9			
4 N	100.8	92.5	98.9	1.7			
5 N	100.8	101.9	99.3	1.6			
6 N	99.8	99.6	96.8	1.4		0.4	1,0
7 N	101.0	98.5	98.6	1.4		0.6	1,9
8 N	100.5	92.2	97.7	7.8 (DP3 6.62%)		6.6	9,9
5 V	102.1	104.8	100.6	1.7			
6 V	101.8	99.8	98.2	1.2			
7 V	102.7	99.7	98.7	0.9			0.3
8 V	104.6	101.3	100.2	1.0		0.3	1.4
9 V	98.9	82.3	97.1	10.4 (DP3 >6%)			

Este resultado es inesperado y superior sobre D1 y D2, demostrando el nivel inventivo de la presente solicitud sobre el estado de la técnica.

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 1 a 5 también cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486/00.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00;

-
- ii) La presente solicitud tiene unidad de invención, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486; y
 - iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, según ha reconocido la Oficina Europea de Patentes bajo el No. **EP 3 089 735**, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

En consecuencia, se solicita atentamente otorgar el privilegio de patente solicitado, toda vez que esta solicitud cumple con los requerimientos de la Decisión 486.

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 señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo 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. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 5 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 del 2016.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-11825
Reivindicaciones Modificadas
09/07/2018

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una concentración en el rango de 5 a 26 µg por actuación;

(b) fumarato de formoterol, o un solvato de dicha sal, a una concentración en el rango de 1 a 25 µg por actuación;

(c) un corticosteroide para inhalación seleccionado de dipropionato de beclometasona y budesonida ambos a una concentración en el rango de 50 a 250 µg por actuación;

(d) un propelente HFA seleccionado del grupo que conste de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), y una mezcla de los mismos;

(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 de 0,15 a 0,28 µg/µl;

dicha composición está contenida en una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

2. Una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la cantidad de estabilizante de un ácido mineral es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico 1M en el rango de 0,200 a 0,240 µg/µl.

P-11825
Reivindicaciones Modificadas
09/07/2018

3. Una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la cantidad estabilizante de un ácido mineral es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico 1M en el rango de 0,200 a 0,227 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

4. Una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma solvato de la sal de formoterol es fumarato de formoterol dihidrato.

5. Un inhalador presurizado de dosis medida que incluye una lata de aerosol caracterizada porque está recubierta internamente por una resina que comprende un polímero de etileno-propileno fluorado (FEP), dicha lata contiene una composición farmacéutica en solución en forma de aerosol que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una concentración en el rango de 5 a 26 μg por actuación;

(b) fumarato de formoterol, o un solvato de dicha sal, a una concentración en el rango de 1 a 25 μg por actuación;

(c) un propelente HFA;

(d) etanol en el rango de 10 a 15%;

(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral equivalente a ácido clorhídrico 1M en el rango de 0,15 a 0,28 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$; y,

(f) un corticosteroide para inhalación seleccionado de dipropionato de beclometasona y budesonida ambos en el rango de 50 a 250 μg por actuación.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16171781
Recibo: 18-50932
Fecha: 09/07/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 196232
CUS: 351386069

Patente PCT
COMPOSICIÓN COMBINADA DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO Y FORMOTEROL EN SOLUCIÓN ESTABLE
PRESURIZADA PARA AEROSOL

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400