



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA SAL DE GLICOPIRROLATO, BUDESONIDA O DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA, ETANOL Y 1,1-DIFLUOROETANO (HFA-152A).**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 16260 del 20 de octubre de 2021.

Expediente No. NC2019/0002556

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **MEXICHEM FLUOR S.A. DE C.V.**, doy respuesta al Oficio No. 16260 del 20 de octubre de 2021, bajo los siguientes términos:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Título

El examinador objetó el título alegando que no se relaciona con el objeto de la invención. Por consiguiente, se modifica el título como se presenta a continuación:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA SAL DE GLICOPIRROLATO, BUDESONIDA O DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA, ETANOL Y 1,1-DIFLUOROETANO (HFA-152A).”

1.2. Reivindicaciones

En respuesta a las objeciones, el Solicitante modifica las reivindicaciones las cuales se pueden evidenciar en el documento adjunto de las reivindicaciones en control de cambios y que encuentran base en la descripción.

De igual forma, se destaca que la reivindicación 1 se ha modificado: - eliminando los términos “al



menos uno” y “al menos”; además se indica que del 90 al 100 % en peso del componente propulsor es HFA-152a (en la página 7, líneas 16 a 18 y en la reivindicación original 19 de la solicitud PCT publicada, se puede encontrar apoyo para el límite superior del 100 % en peso de la cantidad de HFA-152a en el componente propulsor).

Además, se cita el etanol como componente (se puede encontrar apoyo para esta modificación en las reivindicaciones 20 y 21 actuales, en la página 8, líneas 6 a 16 y en las reivindicaciones originales 24 y 25 de la solicitud PCT publicada) y por último se define que la composición farmacéutica es una solución (el apoyo a esta enmienda se puede encontrar en la presente reivindicación 26, en la página 5, líneas 32 a 35 y en la reivindicación original 36 de la solicitud PCT publicada).

Ahora bien, el examinador objetó el uso del término "al menos" en las reivindicaciones 1, 6 a 10, 13, 14 y 17 a 19. Este término se eliminó de las reivindicaciones modificadas adjuntas. En consecuencia, la objeción está superada.

Asimismo, el examinador ha objetado la reivindicación 18 por contener una repetición indebida. Hemos enmendado la reivindicación 18 eliminando las palabras "que comprende al menos un compuesto tensioactivo". En consecuencia, la objeción se supera.

Finalmente, el examinador ha objetado las reivindicaciones 27 a 30 indicando que un envase no debe caracterizarse por la composición que contiene. Hemos eliminado las reivindicaciones 27 a 30. En consecuencia, la objeción se supera.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

2.1. Nivel inventivo

El examinador ha mantenido su objeción de que las reivindicaciones carecen de actividad inventiva sobre WO 2012/110770 (D1) y WO 2007/121913 (D2). Discrepamos respetuosamente con el examinador por los siguientes motivos:

El examinador opina que D1 representa el estado de la técnica más cercano y utiliza D1 como punto de partida para rechazar las reivindicaciones por obviedad/falta de actividad inventiva. Afirma que D1 describe una composición que comprende una sal de glicopirrolato, un corticosteroide y 1,1-difluoroetano (HFA-152a), pero no describe los corticosteroides budesonida y dipropionato de beclometasona. Luego recurre a D2 para una descripción de budesonida y dipropionato de beclometasona y concluye que sería obvio usar la budesonida y el dipropionato de beclometasona enseñados en D2 en las composiciones que se describen en D1.

Hemos enmendado la reivindicación 1 que ahora define lo siguiente:



1. Una composición farmacéutica que comprende:

- (i) un componente de fármaco que comprende una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, y un corticosteroide seleccionado de budesonida o dipropionato de beclometasona,
- (ii) un componente propulsor que comprende entre 90 y 100 % en peso de 1,1-difluoroetano (HFA-152a), y
- (iii) etanol,

donde la composición farmacéutica es una solución.

Así, la composición farmacéutica de la nueva reivindicación 1 es una formulación en solución y también incluye etanol.

Por el contrario, D1 evidentemente se refiere a las formulaciones en suspensión. Remitimos al examinador a los ejemplos en D1, todos los cuales estaban relacionados con la preparación de una formulación de suspensión.

Dado que D1 se refiere a las formulaciones en suspensión, consideramos en primer lugar que D1 no sería un punto de partida apropiado para la evaluación de la actividad inventiva de las presentes reivindicaciones. Como un experto en la materia, en galénica en el presente caso, conoce, las propiedades químicas y físicas de las formulaciones en suspensión y las formulaciones en solución son muy diferentes, por lo que las consideraciones técnicas que se aplican al desarrollar una formulación en suspensión son muy diferentes de las que se aplican al desarrollar una formulación en solución. Sin embargo, “*arguyendo*”, si el experto estuviera motivado para probar la budesonida o el dipropionato de beclometasona en las composiciones que se describen en D1, lo cual cuestionamos, consideramos que no habría llegado a una composición farmacéutica como se reivindica actualmente, ya que las enseñanzas de D1, inevitablemente hubieran dirigido al experto en la materia a preparar una formulación en suspensión y no una formulación en solución como se reivindica actualmente.

Por lo tanto, incluso si el experto en la materia que leyera D1 y D2 se hubiera sentido motivado a probar los corticosteroides descritos en D2 en las composiciones descritas en D1, cosa que afirmamos que no haría, no hay absolutamente ninguna enseñanza en D1 que hubiera motivado y llevado al experto en la materia: - (a) incorporar los corticosteroides de D2 en una formulación de aerosol junto con un propulsor y suficiente etanol para formar una formulación de solución y (b) seleccionar HFA-152a como propulsor. Preparar una formulación en solución sería completamente contrario a la enseñanza clara en D1 de preparar una formulación en suspensión. En resumen, consideramos que no hay una enseñanza clara en D1 y D2 que hubiera llevado y mucho menos motivado al experto en la materia a desarrollar una formulación en solución farmacéutica como se reivindica actualmente.



También nos gustaría reiterar el problema particular que aborda la presente invención.

Se sabe que el bromuro de glicopirronio muestra una estabilidad química deficiente cuando se mezcla con un propulsor para administrarlo mediante un inhalador de dosis medida. Este problema se explica en la página 3, líneas 14 a 19 de la solicitud PCT publicada y es particularmente agudo con las formulaciones en solución. Es el problema de cómo mejorar la estabilidad química el que aborda la presente invención, y que se resuelto inesperadamente usando HFA-152a como propulsor.

Ni D1 ni D2 contienen enseñanza alguna que pudiera haber llevado al experto a resolver el problema técnico de mejorar la estabilidad química que aborda la presente invención usando HFA-152a como propulsor. De hecho, ambos documentos guardan silencio total sobre el problema que aborda la presente invención y ambos documentos carecen de cualquier enseñanza que hubiera llevado, y mucho menos motivado, a la persona experta a usar HFA-152a con el objetivo de resolver el problema de cómo mejorar la estabilidad química. Simplemente no hay expectativas que se deriven de D1 y D2 de que el uso de HFA-152a como propulsor mejoraría la estabilidad química de una sal de glicopirrolato en comparación con la estabilidad que exhibe en HFA-134a.

A mayor abundamiento consideramos además que las propiedades de HFA-152a habrían incluso disuadido activamente al experto que buscaba preparar una composición de glicopirrolato que tuviera una mayor estabilidad química de probar HFA-152a en las composiciones que contienen glicopirrolato de D1.

La mayor polaridad de los propulsores de hidrofluorocarbono y especialmente del HFA-134a en comparación con los propulsores de clorofluorocarbono que alguna vez se usaron en inhaladores de dosis medidas ha dado lugar a problemas de inestabilidad con fármacos particulares. Como evidencia de esto, adjuntamos una copia del documento WO 01/89480 que en la página 2, líneas 6 a 16 dice lo siguiente (traducción nuestra a continuación):

“Debido a la mayor polaridad de los propulsores HFA, en particular de HFA 134a (constante dieléctrica $D > 9,5$), con respecto a los vehículos CFC ($D < 2,3$), las formulaciones de solución HFA pueden sufrir en mayor medida problemas de estabilidad química con respecto a las correspondientes formulaciones de CFC.

En segundo lugar, la mayor polaridad de los propulsores de hidrofluorocarbono los hace significativamente más higroscópicos, y el problema es particularmente agudo para el propulsor de uso común HFA-134a, que tiene una absorción de agua 6 veces mayor que el otro propulsor de uso común HFA-227ea. Como evidencia de esto, adjuntamos una copia de un folleto técnico producido por Daikin sobre los propelentes HFA-134a y HFA-227ea que en la página 20 dice lo siguiente (traducción nuestra a continuación):



“Hay una diferencia notable en la solubilidad en agua entre HFA 227 y HFA 134a. Como se muestra en la Fig. 17, la absorción de humedad de HFA 134a es seis veces mayor en comparación con HFA 227 (valores medidos) debido a su mayor polaridad. Por lo tanto, se prefiere HFA 227 para formulaciones que pueden cambiar debido a la absorción de agua durante la vida útil del MDI, por ej., para medicamentos como... o formoterol.”

Por lo tanto, los expertos en la técnica entenderán que los propulsores de hidrofluorocarbono son significativamente más polares que los propulsores de clorofluorocarbono que reemplazaron, y que esta polaridad más alta puede dar lugar a problemas de absorción de humedad e inestabilidad, especialmente con el HFA-134a más polar.

Esto nos lleva al propulsor HFA-152a que se utiliza en las composiciones de la presente invención reivindicadas, que es más polar y significativamente más susceptible a la absorción de humedad que incluso el HFA-134a. Como prueba de ello, adjuntamos un artículo publicado en el Journal of Physical Chemistry, 1991, 95, 3860-3866 titulado “*Dipole moments of seven partially halogenated ethane refrigerants*” (Momentos dipolares de siete refrigerantes de etano parcialmente halogenados) junto con un estudio sobre la solubilidad del agua en hidrofluorocarbonos.

El resumen del artículo del Journal of Physical Chemistry registra un momento dipolar de 2,262 para HFA-152a en comparación con un momento dipolar de 2,058 para HFA-134a. Por lo tanto, HFA-152a es más polar que HFA-134a.

El estudio fue producido para ASHRAE (Sociedad Estadounidense de Ingenieros de Calefacción, Refrigeración y Aire Acondicionado), que es una organización por supuesto muy respetada, y se puede encontrar en [Water solubility & clathrate hydrates in HFC ... - AHRlwww.ahrinet.org › files › RESEARCH › MCLR-Program](http://www.ahrinet.org/files/RESEARCH/MCLR-Program). El estudio muestra que HFA-152a tiene una afinidad por el agua mucho mayor que HFA-134a. Nos referimos a las Figuras 6, 11 y 16 en las páginas 23, 28 y 33 y los datos asociados en la Tabla B1 (para HFA-134a) y la Tabla B6 (para HFA-152a) en las páginas 53 y 55.

Por tanto, el experto en la materia sabría que HFA-152a es más polar que HFA-227ea y HFA-134a y da como resultado una mayor absorción de humedad y esperaría que diera como resultado una mayor inestabilidad del fármaco. Como resultado, el experto que buscaba resolver el problema técnico que aborda la presente invención de cómo mejorar la estabilidad química de las composiciones que contienen glicopirrolato no habría contemplado usar HFA-152a como propulsor en lugar de los propulsores convencionales HFA-134a y HFA-227ea que se utilizan en D1.

Además, y contrariamente a esta clara expectativa, los presentes inventores encontraron que la estabilidad química de las composiciones farmacéuticas que comprenden bromuro de



glicopirronio mejora cuando se usa HFA-152a como propulsor en oposición al propulsor HFA-134a usado convencionalmente. Remitimos al examinador al Ejemplo 2 ya los datos presentados en las Tablas 7 y 8 de la presente solicitud.

En conclusión, el uso de HFA-152a como el propulsor con una sal de glicopirrolato trae consigo una serie de beneficios muy reales que no solo son sorprendentes sino que son contrarios a las expectativas y claramente respaldan una actividad inventiva.

En este sentido se desea remarcar por último que la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, Bogotá D. C., Colombia Enero 2014, página 128, señalan lo siguiente:

Si la invención tiene nivel inventivo, significa que tiene una ó más características que implican un avance técnico, comparado con el conocimiento existente.

Por lo tanto, sostenemos que la presente invención implica un avance técnico y las reivindicaciones presentan actividad inventiva sobre D1 y D2.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.
C.C. 79.339.809 de Bogotá
T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio.
Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (i) un componente de fármaco que comprende ~~al menos~~ una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, y ~~al menos~~ un corticosteroide seleccionado de budesonida ~~o~~ dipropionato de beclometasona, ~~y~~,
 - (ii) un componente propulsor que comprende ~~al menos~~ entre 90 y 100 % en peso de 1,1-difluoroetano (HFA-152a), y
 - (iii) etanol,

donde la composición farmacéutica es una solución.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición contiene menos de 500 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene menos de 1000 ppm de oxígeno en función del peso total de la composición farmacéutica.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm de oxígeno en función del peso total de la composición farmacéutica.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la ~~al menos una~~ sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato es bromuro de glicopirronio.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la ~~al menos una~~ sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato está en forma micronizada.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de fármaco comprende adicionalmente ~~al menos~~ un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el ~~al menos un~~ beta-2-agonista de acción prolongada está en forma micronizada.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ~~al menos~~ un corticosteroide está en forma micronizada.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de fármaco comprende de 0,01 a 2,5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de propulsor comprende de 80,0 a 99,99 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde entre al menos 95 y 100 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al menos 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).
15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en su totalidad.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el componente propulsor contiene de 0,5 a 10 ppm de impurezas insaturadas seleccionadas de fluoruro de vinilo, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilideno y compuestos de cloro-fluoroetileno.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde entre al menos 95 y 100 % en peso de la composición consiste en los dos componentes (i) e (ii).
18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un componente tensioactivo ~~que comprende al menos un compuesto tensioactivo.~~
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el componente tensioactivo comprende ~~al menos~~ un compuesto tensioactivo seleccionado de polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina.
- ~~20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un excipiente polar.~~
- ~~21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el excipiente polar es etanol.~~
- ~~22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, la cual está libre de excipientes polares.~~
- ~~23. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones~~

~~1 a 19, la cual está libre de etanol.~~

2024. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~anteriores~~1 a 23, la cual está libre de estabilizantes ácidos.

~~25.— La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una suspensión.~~

~~26.— La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en forma de una solución.~~

~~27.— Un recipiente sellado y de aerosol presurizado que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.~~

~~28.— El recipiente de acuerdo con la reivindicación 27, el cual es una lata de aluminio no recubierto.~~

~~29.— Un inhalador de dosis medida (MDI) equipado con un recipiente sellado de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 27 o 28.~~

~~30.— El inhalador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende un ensamblaje de válvula y boquilla unido al recipiente de aerosol presurizado y una junta hecha de un material elastomérico seleccionado de EPDM, clorobutilo, bromobutilo y gomas de copolímero de olefina cíclica para sellar la unión entre el recipiente y el ensamblaje de válvula/boquilla.~~

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (i) un componente de fármaco que comprende una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, y un corticosteroide seleccionado de budesonida o dipropionato de beclometasona,
 - (ii) un componente propulsor que comprende entre 90 y 100 % en peso de 1,1-difluoroetano (HFA-152a), y
 - (iii) etanol,donde la composición farmacéutica es una solución.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición contiene menos de 500 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene menos de 1000 ppm de oxígeno en función del peso total de la composición farmacéutica.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm de oxígeno en función del peso total de la composición farmacéutica.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato es bromuro de glicopirronio.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato está en forma micronizada.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de fármaco comprende adicionalmente un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el beta-2-agonista de acción prolongada está en forma micronizada.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el corticosteroide está en forma micronizada.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de fármaco comprende de 0,01 a 2,5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de propulsor comprende de 80,0 a 99,99 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde entre 95 y 100 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al menos 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).
15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en su totalidad.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el componente propulsor contiene de 0,5 a 10 ppm de impurezas insaturadas seleccionadas de fluoruro de vinilo, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilideno y compuestos de cloro-fluoroetileno.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde entre 95 y 100 % en peso de la composición consiste en los dos componentes (i) e (ii).
18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un componente tensioactivo.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el componente tensioactivo comprende un compuesto tensioactivo seleccionado de polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina.
20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual está libre de estabilizantes ácidos.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002556
Recibo: 22-5907
Fecha: 27/01/2022

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 629301
CUS: 1300870962

Patente PCT
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000