

OSIM

P1

**EXAMEN PENTRU CONSILIERI ÎN PROPRIETATE
INDUSTRIALĂ**

Brevete de invenție

Sesiunea: mai 2013

Proba practică I

Domeniul tehnic de specialitate: **CHIMIE**

Redactarea unei descrieri de invenție, redactarea revendicărilor

Se primesc de la client următoarele documente:

1. Scrisoare client (anexa 1);

2. Anexa II la scrisoare include:

- domeniul de aplicare al invenției;

- stadiul tehnicii cunoscut de client cu prezentarea dezavantajelor soluțiilor tehnice anterioare;

- prezentarea în detaliu a obiectului invenției și un exemplu de realizare a invenției.

Indicații

În cadrul activității de consilier în proprietate industrială primiți de la un client o scrisoare la care este anexată descrierea unei invenții împreună cu referințe din stadiul tehnicii cel mai apropiat, cunoscut de clientul dvs. Pentru această invenție el dorește să obțină brevet de invenție în România.

Trebuie să acceptați datele și considerațiile din scrisoare și să redactați revendicările pe baza lor. În ce măsură și între ce limite sunt utilizate aceste date și considerații, este responsabilitatea dvs.

Nu trebuie să faceți uz de eventualele cunoștințe speciale pe care dvs. le-ați putea avea în domeniul din care face parte invenția, dar nu trebuie să pierdeți din vedere faptul că stadiul tehnicii prezentat de client nu este exhaustiv.

Sarcina dvs. este să redactați o revendicare independentă și cel puțin una dependentă oferindu-i solicitantului cea mai largă protecție posibilă. Trebuie să aveți în vedere în același timp, șansa acordării titlului de protecție de către OSIM. La redactarea revendicărilor trebuie să aveți în vedere prevederile Legii 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007. Revendicările dependente vor fi într-un număr rezonabil.

Sunteți solicitați, de asemenea, să redactați descrierea invenției respectând ordinea capitolelor în descriere prevăzută la reg. 16 din Regulamentul de aplicare a Legii 64/1991 privind brevetele de invenție. Totodată veți redacta și evidenția problema tehnică și soluția de rezolvare a acesteia. Descrierea invenției trebuie să fie clară și completă astfel încât revendicările să aibă suport în descriere.

Pentru redactarea descrierii, pe textul anexat veți identifica și marca cu litere, însoțite de titlul capitolelor, paragrafele care corespund capitolelor prevăzute în art. 16 din Regulamentul de aplicare a Legii. Pe o foaie alăturată veți redacta acele capitole ale descrierii care lipsesc din textul anexat, atribuindu-le literele și titlurile capitolelor conform celor prevăzute în art.16.

Anexa 1
Chimie

SCRISOARE CLIENT

Stimate domnule consilier,

Anexat prezentei vă transmit următoarele date privind invenția mea care are ca obiect o compoziție farmaceutică pentru tratarea osteoartritei :

- domeniul de aplicare al invenției,
- stadiul tehnicii,
- prezentarea în detaliu a invenției, însoțită de un exemplu de realizare,
- avantajele invenției.

Vă rog, ca pe baza acestor date să redactați descrierea invenției și revendicările în conformitate cu prevederile legale în domeniul brevetelor de invenție, în vederea depunerii unei cereri de brevet la OSIM.

Client,

Anexa 2

Chimie

Osteoartrita (OA) este o boală cronică progresivă care afectează, în mod particular, articulațiile supuse solicitărilor mecanice, precum articulația femurului și genunchiului. Când apare această stare, întreaga articulație este afectată de o serie de procese de degradare care alterează anatomia și funcționarea articulației, afectează toate componentele articulației, cum ar fi cartilajul, osul subcondral și țesuturile sinoviale. OA este rezultatul unor interrelaționări între factorii sistemici (de ex. vârstă înaintată sau obezitate) și factorii locali (de ex., traume sau folosire excesivă) care sunt modulați la rândul lor prin numeroși factori care predispun, posibil combinați cu evenimente infecțioase și inflamatoare cu etiologii variate. În trecut, cartilajul a fost considerat ca fiind responsabil pentru OA și singura țintă a acesteia. Totuși, studiile recente au arătat că osul subcondral poate fi un factor patogen responsabil pentru debutul și progresul OA.

Luând în considerare aceste aspecte, de-a lungul anilor s-au făcut numeroase încercări de a trata afecțiunea prin combaterea proceselor cauzale individuale și folosind medicamente antiinflamatoare sistemice sau injecții intra-articulare cu acid hialuronic. Mai recent, s-a sugerat utilizarea medicamentelor care afectează metabolismul osos, cum ar fi bisfosfonații.

Bisfosfonații sunt substanțe bine-cunoscute pentru inhibarea resorbției osoase și sunt utilizați în tratamentul osteoporozei care survine în perioada de postmenopauză, a bolii Paget și osteolizei tumorale.

Într-un studiu realizat de noi pe șobolani, clodronatul de sodiu, care aparține categoriei bisfosfonaților, dovedește abilitatea de a inhiba efectele dăunătoare ale adjuvantului Freund asupra structurilor articulare, ceea ce sugerează o posibilă utilizare în afecțiunile articulației, în special gonartrită și coxartrită.

Un studiu prezentat de **R. Cocco ș.a.**, în **J. Biol. Res.**, 1999 Sept N. 11-12 - Vol LXXV asupra pacienților cu sinovită secundară la genunchi cu osteoartrită, tratamentul cu clodronat a determinat o îmbunătățire semnificativă a simptomatologiei pacienților,

sugerând un posibil rol al bisfosfonatului în tratamentul osteoartritei. Brevetul **RO121891 B1** descrie o compoziție constituită din clodronat disodic tetrahidrat, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu coloidal și palmitostearat de gliceril care a dovedit o biodisponibilitate îmbunătățită datorită palmitostearatului de gliceril care favorizează eliberarea componentului activ. De asemenea, brevetul **EP 0203649 B1** dezvăluie utilizarea acidului clodronic la o concentrație de 10^{-1} la 10^{-6} M pentru prepararea unui medicament care să poată fi administrat intra-articular pentru tratamentul osteoartritei.

Pe parcursul încercărilor clinice realizate de noi cu un bisfosfonat (clodronat de sodiu) pentru utilizarea intra-articulară la pacienții care suferă de gonartrită în stadiu avansat, s-au observat rezultate interesante după 5 injecții intra-articulare de 2 mg clodronat de sodiu, în sensul atenuării durerii și recuperării mobilității articulației.

Mai mult, pe parcursul unui alt studiu clinic efectuat pentru a evalua eficiența administrării intra-articulare a clodronatului la pacienții afectați de gonalgie și gonartroză, răspunsurile cele mai bune au fost obținute după injecția intra-articulară a 2 mg de clodronat administrat o dată pe săptămână peste 4 săptămâni consecutive.

Totuși, în afară de aceste rezultate favorabile, s-au observat câteva reacții adverse, cum ar fi un răspuns dureros în momentul injectării datorat acidității excesive a soluției de clodronat. pH-ul scăzut folosit a fost dictat de problemele de stabilitate, care fac ca valorile acide mai scăzute ale soluțiilor să fie inacceptabile.

Un alt produs important folosit pentru OA este acidul hialuronic în forme variate cu greutate moleculare diferite. Brevetul **RO 122949 B1** descrie o compoziție farmaceutică pentru prevenirea și tratarea afecțiunilor cartilajului articular pe bază de acid hialuronic prin utilizarea căreia se urmărește reducerea proceselor inflamatorii și articulare. Produsele hialuronan includ hialuronat de sodiu cu greutate moleculară [M] 500-730 kDa sau M 630-1170 kDa și alte produse cu greutate moleculare mai mari de la 1100 la 6000 kDa.

Hialuronatul de sodiu având M 500-730 kDa este administrat de trei sau de cinci ori pe săptămână sub formă de injecții de 2ml, 10 mg/ml; în mod similar, hialuronatul de sodiu cu M 630 -1170 kDa; 700 -1200 kDa a fost administrat sub formă de injecții de 2,5 ml, 10 mg/ml timp de 5 săptămâni și hialuronanii cu greutate moleculară mai mare au fost administrați ca doze de 2 ml, de la 8 la 25 mg/ml cel puțin de trei până la 5 ori pe

săptămână, arată **M. Pagnano, G. Westrich**, în *Osteoarthritis and Cartilage* (2005), **13**, 751-761.

Administrarea intra-articulară de acid hialuronic implică nu numai interferența cu celulele sinoviale, ci de asemenea, și un efect mecanic de lubrifiere a structurilor cartilajinoase. Numeroase studii clinice au demonstrat eficacitatea în alinarea durerii și îmbunătățiri în funcționarea articulației.

Totuși, s-a observat că, pot avea loc o serie de evenimente inflamatoare după administrarea intra-articulară a acidului hialuronic care pot fi, în mod sigur, nocive pentru cartilaj, dacă nu sunt contracarate în mod adecvat.

În practică, în ciuda faptului că utilizarea acidului hialuronic produce o serie de efecte favorabile, administrarea îndelungată poate provoca inflamarea și vătămarea cartilajului, au arătat **C. Bernardeau ș.a.** în *Ann Rheum Dis* 2001, **60:518-520**, în special, în timpul curelor de tratament repetate și/sau de lungă durată.

Dar, pentru ca acidul hialuronic să aibă acțiune protectoare sunt necesare administrări intra-articulare repetate (cel puțin 3, dar, în mod frecvent 5 sau mai multe injecții la intervale scurte).

Prin urmare, studiile efectuate au arătat că pe lângă efectele pozitive ale utilizării atât a clodronatului de sodiu, cât și a acidului hialuronic în tratarea afecțiunilor articulațiilor, pot apărea o serie de reacții adverse, cum ar fi răspunsul dureros la injectare, reacții inflamatoare la administrare repetată sau necesitatea repetării tratamentului. Aceste evenimente nedorite pot influența negativ complianța pacientului și ~~cresc riscul de probleme asociate cu practica administrării intra-articulare, care nu este ușor de realizat.~~

Cercetările noastre în scopul identificării unor soluții de tratament pentru osteoartrită au condus la rezultate surprinzătoare la testarea unei soluții de clodronat de sodiu în acid hialuronic, la concentrații scăzute, efectul fiind vizibil într-un timp mai scurt decât în cazul utilizării produșilor individuali. Formulările sunt, de asemenea, disponibile la concentrații mai scăzute de clodronat de sodiu decât concentrațiile folosite în mod obișnuit, reducând astfel efectele secundare asociate cu aciditatea compusului, dar și numărul de administrări. În același timp, clodronatul de sodiu, datorită proprietăților sale farmaceutice, anihilează orice efecte adverse ale administrării intra-articulare a acidului hialuronic ca o consecință a activității angiogenetice și stimulative ale producerii

macrofage a citokinelor induse prin fragmentele de oligozaharide ale HA și, de asemenea, permite o reducere în numărul de administrări de acid hialuronic. Mai mult, în cazul unei OA avansate care presupune, în mod necesar, o concentrație mare de clodronat, formularea prezentă, datorită efectului tampon și de mascare manifestat de acidul hialuronic permite administrarea clodronatului cu reducerea durerii la administrarea, în mod obișnuit, intra-articulară. Prin urmare, formulările noastre reprezintă, în mod surprinzător, o nouă soluție îmbunătățită pentru tratamentul OA care este, în mod particular avantajoasă, sub aspectul eficienței, al complianței și reducerii efectelor adverse comparativ cu stadiul tehnicii.

Astfel, obiectul acestei invenții este o compoziție farmaceutică utilizată pentru tratamentul OA.

Compoziția cuprinde, de preferință, de la 0,5 la 5 mg acid clodronic sau săruri ale acestuia.

Concentrația de clodronat de sodiu se poate situa în domeniul între 0,5 mg și 2,0 mg. Pot fi folosite doze mai mari de clodronat (aprox. 3-5 mg), tamponate, în mod adecvat, cu cantitățile potrivite de acid hialuronic. Cantitățile respective se pot situa, în mod rezonabil, între 5 și 30 mg/fiolă și volumele finale între 0,5 și 5,0 ml, pentru a fi folosite în funcție de articulația afectată.

Acidul hialuronic poate fi folosit pentru realizarea invenției sub oricare dintre formele cunoscute, cu greutate moleculare M diferite, de la $0,4 \times 10^3$ kDa la aprox. 6×10^3 kDa, așa cum se cunoaște din stadiul tehnicii sau așa cum s-ar putea dezvolta în viitor. Acizii hialuronici preferați sau sărurile de sodiu ale acestora sunt cei cu o greutate moleculară (M) între 0,4 și $1,5 \times 10^3$ kDa.

Soluțiile de clodronat de sodiu și de hialuronan de sodiu au, în general, un pH între 4,8 și 6,0.

O variantă preferată constă într-o compoziție de 1 mg de clodronat de sodiu în 1 sau 2 ml sare de sodiu a acidului hialuronic, cu o greutate moleculară de aprox. $0,6 \times 10^3$ kDa (10-20 mg).

O altă variantă preferată constă într-o compoziție de 3 mg clodronat de sodiu în 2 - 3 ml sare de sodiu a acidului hialuronic, cu o greutate moleculară de aprox. $0,9 \times 10^3$ kDa (25 mg).

Compozițiile pot conține conservanții uzuali, în mod deosebit pentru formularea produsului combinat în seringi cu doză unică.

Testele clinice preliminare cu formulările prezentate s-au bazat pe măsurători ale Womac 20 și Womac 50, de ex. o îmbunătățire cu 20% și 50% în simptome pentru a stabili pacienții care răspund la tratament. Pentru evaluarea eficienței acidului clodronic administrat intra-articular, s-a administrat 1 mg de acid clodronic la pacienții cu gonartrită, obținându-se o îmbunătățire a simptomelor care, când sunt evaluate cu Womac 50, se regăsește la 32% dintre pacienți.

Exemplu

Unui lot de 15 pacienți care suferă de gonartrită li s-a administrat o infiltrație de 2 ml soluție constituită din 20 mg acid hialuronic (Hyalgan) asociat cu 1 mg acid clodronic o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni.

La sfârșitul ciclului de infiltrații, așa cum este rezumat în tabelul următor, 58% dintre pacienți au răspuns tratamentului conform Womac 20 și 37% au răspuns tratamentului conform Womac 50.

Aceste rezultate au fost mai bune decât cele pentru ciclul echivalent de infiltrații realizat cu medicamente individuale; Womac 20 a fost 41% și 43% și Womac 50 a fost 24% și 27% pentru acidul hialuronic (20 mg/2 ml) și respectiv, acid clodronic (1 mg în 2 ml soluție placebo tamponată).

Rezultatul final după 3 săptămâni al infiltrațiilor cu combinația celor două medicamente a fost, de asemenea, mai bun decât cel pentru ciclul de infiltrații de 5 săptămâni cu acid hialuronic (Womac 20: 51% și Womac 50: 30%) sau acid clodronic (Womac 20: 54% și Womac 50: 32%).

Tabel

Tratament		Volum de soluție injectată	Cantitate totală de medicament la sfârșitul tratamentului	Womac 50	Womac 20
Tip	Timp				
Hialuronat de sodiu (20mg) + acid	O dată pe săptămână	2 ml	Hialuronat de sodiu: 60 mg	37	58

Tratament

Tip	Tip	Volum de soluție injectată	Cantitate totală de medicament la sfârșitul tratamentului	Womac 50	Womac 20
clodronic (1mg)	timp de 3 săptămâni		acid clodronic: 3 mg		
Hialuronat de sodiu (20mg)	O dată pe săptămână timp de 3 săptămâni	2 ml	hialuronat de sodiu: 60 mg	24	41
Acid clodronic (1 mg)	O dată pe săptămână timp de 3 săptămâni	2ml	acid clodronic: 3 mg	27	43
Hialuronat de sodiu (20 mg)	O dată pe săptămână timp de 5 săptămâni	2 ml	hialuronat de sodiu: 100 mg	30	51
Acid clodronic (1 mg)	O dată pe săptămână timp de 5 săptămâni	2 ml	5 mg	32	54

Prin urmare, testul anexat dovedește eficiență îmbunătățită așa cum s-a măsurat atât cu Womac 20 cât și cu Womac 50.

Această constatare este în mod particular surprinzătoare având în vedere faptul că, nu numai că, compoziția noastră rezolvă simptomatologia unui număr mare de pacienți, dar trei administrări timp de trei săptămâni sunt suficiente pentru a da rezultate mai bune decât ciclurile de cinci infiltrații ale celor două substanțe administrate separat.

Astfel, compoziția rezolvă simptomatologia unui număr mare de pacienți în timp mai scurt decât cele două principii active administrate separat.

Mai mult, referitor la ciclul de infiltrații prin care se administrează separat timp de 5 săptămâni acid hialuronic sau acid clodronic, se va lua în considerare faptul că compoziția noastră conduce la un răspuns mai bun în timp și la un număr de pacienți care răspund la tratament mai mare, în condițiile în care sunt administrate cantități reduse din fiecare medicament (60 mg hialuronat de sodiu față de 100 mg și 3 mg acid clodronic față de 5 mg).

Mai mult, tratamentul combinat a fost tolerat excelent; în particular, nu s-au observat cazuri de artrită microcristalină acută sau durere de genunchi în orele care urmează injecției.

În ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea compoziției conform invenției, în alte analize experimentale, doi pacienți care sufereau de gonartrită severă, așa cum au fost evaluați prin analiză radiologică, au fost tratați prin infiltrație cu o concentrație mai mare de acid clodronic (3 mg) împreună cu hialuronat de sodiu 25 mg/2,5 ml. Pacienții au prezentat o simptomatologie redusă la 7 zile după tratament și, de asemenea, nu au prezentat durere în momentul injecției, care apare, în mod normal, în momentul administrării intra-articulare de clodronat singur, în special la concentrație mare. Astfel, compoziția prezentată, datorită prezenței de acid hialuronic, permite, de asemenea, să fie administrată o concentrație mare de clodronat la pacienții care au nevoie.

În concluzie, avantajele utilizării compoziției noastre pentru tratamentul osteoartritei sunt evidente. Compoziția noastră reprezintă o soluție îmbunătățită sub aspectul eficienței și complianței, în condițiile utilizării unor cantități reduse din cei doi componenți în compoziție prin comparație cu tratamentul care utilizează componenții separat. Mai mult, aceasta constituie o nouă posibilă abordare a tratamentului, în special pentru acei pacienți pentru care tratamentele separate nu sunt recomandate.