

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03035210 00000002 Folios: 14
Fecha (REC): 2004-04-12 17:04:23
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 329 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 011
Evento: 379
Actuación: 329

Referencia : Expediente No. 03.035.210
Asunto : Solicitud de patente para "FORMULACIÓN DE UNA
SOLUCIÓN DE INHALACIÓN CON UNA SAL DE
TIOTROPIO"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Fecha de Solicitud : 28 de Abril de 2003

Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, atentamente presento junto con este escrito el Informe del Examen Preliminar Internacional emitido durante el trámite de la solicitud internacional PCT, junto con su respectiva traducción al español.

Atentamente solicito que se continúe con su tramitación.

Bogotá, 12 ABR. 2004
Señora Jefe



EMILIO FERRERO
T.P.A No. 31.929

COLO 13736-841-002-3
PRP/PRP/ID-000233/WPC13736

Traducción

96

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 1/1182-PCT GF/gj	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2001/012288	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24 de Octubre de 2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31 de Octubre de 2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional a IPC A61K 31/46, 31/56, 31/57, 31/58, A61P 11/00, 11/06, A61K 31/58		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBEH & CO. KG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de una total de 10 hojas, incluyendo la portada
- ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 31 de Mayo de 2002	Fecha de terminación de este reporte 5 de Junio de 2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar	Funcionario Autorizado Teléfono No.

97

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☐ La solicitud internacional como se presentó originalmente
- ☒ La descripción:
páginas 1-22, como se presentaron originalmente
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.
- ☒ Las reivindicaciones:
páginas 1-41, como se presentaron originalmente
páginas _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración bajo el artículo 19)
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.
- ☒ Los dibujos:
páginas 1/2-2/2, como se presentaron originalmente
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.
- ☐ La parte de listado de secuencias de la descripción:
páginas _____, como se presentaron originalmente
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
- ☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
- ☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
- ☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
- ☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

* Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17).

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.
Formato PCT/IPEA/409 (Recuadro I) (julio 1998)

Continuación del cuadro III.

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

Las reivindicaciones 39 y 40 se relacionan con un objeto el cual, de acuerdo con la opinión de esta autoridad, se encuentra dentro de la Regla 67.1(iv) del PCT. Consecuentemente, no se ha establecido ningún reporte del experto con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de dichas reivindicaciones (PCT Artículo 34(4)(a)(i)).

La reivindicación 31 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 del PCT. Las referencias a otros documentos de patente (por ejemplo, WO 91/14468 y WO 97/12687) y a los dibujos no son admisibles (PCT Regla 6.2 (a) y Guías del PCT, Capítulo III-4.10).

V. **Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.**

1. **Declaración**

Novedad (N)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-30, 32-41	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-30, 32-41	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-30, 32-38, 41	SI
	Reivindicaciones		NO

2. **Citas y explicaciones (Regla 70.7)**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: MON F ET AL: "AEROSOL THERAPY IN ASTHMA" XP001078722

Las sustancias activas especificadas, entre otros esteroides (dexametasona/ beclometasona – Tabla IV, página 196) y anticolinérgicos (oxitropio/ipratropio – Tabla V, página 197), se proponen en forma de formulaciones de aerosol para el tratamiento del asma. En la página 196, columna 2,línea 5 del final, los autores afirman que todos estos agentes terapéuticos pueden ser combinados. Se hace referencia a los antagonistas de leucotrienos como una nueva clase de fármacos para el tratamiento de inhalación para el asma (página 197, columna 2).

D2: BALZANO G ET AL: "EFFECTIVENESS AND ACCEPTABILITY OF A [...] MULTIDRUG INHALATION TREATMENT IN [...] PATIENTS WITH CHRONIC AIRFLOW OBSTRUCTION [...]" XP001078735.

Los pacientes que sufren de EPOC o asma (página 26, columna 2, primer párrafo, líneas 3 a 4) recibieron un tratamiento de inhalación multifármaco utilizando un IDM (inhalador de dosis medida) o un nebulizador (página 26, columna 2, tercer párrafo, líneas 9 a 10). La medicación en inhalación utilizada consiste en una combinación de dos broncodilatadores (el agonista β_2 de acción corta salbutamol y el anticolinérgico bromuro de Ipratropio*) y un glucocorticoide antiinflamatorio (flunisolida*); ver página 27, columna 2, párrafo segundo.

* Las dosis de dichas sustancias son, por ejemplo, 120 y 375 μg de bromuro de ipratropio y, 1000 y 3000 μg de flunisolida para el tratamiento con IDM o nebulizador.

D3: RUTGERS S R ET AL: "SHOT-TERM TREATMENT WITH BUDESONIDE DOES NOT IMPROBE HYPERRESPONSIVENESS TO ADENOSIN 5'MONOPHOSPHATE IN COPD" XP001078742

Se investigaron los efectos del tratamiento de inhalación de budesonida en dosis individuales del anticolinérgico bromuro de Ipratropio (página 881, columna 1, primer párrafo). La budesonida mejora el efecto protector del bromuro de Ipratropio (página 885, columna 1, primer párrafo hasta la columna 2, primer párrafo). Para el plan de tratamiento ver página 881, Figura 1.

D4: VAN SCHAYCK C P ET: "PERIODIC TREATMENT REGIMENS WITH INHALED STEROIDS IN ASTHMA OR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE". XP001078744.

Presenta detalles de la administración inhalatoria de corticoides durante 2 años como parte del tratamiento de asma y EPOC (400 µg beclometasona dos veces al día) adicionalmente al tratamiento broncodilatador que ya se había estado proporcionando durante 2 años (por ejemplo, 40 µg de bromuro de Ipratropio cuatro veces al día) – Ver “intervenciones”, página 161, columna 1. El objetivo era determinar si el tratamiento inhalatorio de corticosteroides puede interrumpirse periódicamente en una fase estable de la enfermedad.

D5 NACLERIO R M: “OPTIMIZING TREATMENT OPTIONS”. XP001078789 ISSN: 0954-7894

El tratamiento oral antihistamínico es efectivo para mejorar la mayoría de los síntomas asociados con la rinitis alérgica (página 55, columna 2, primer párrafo). Los antagonistas de leucotrienos (página 55, columna 2, tercer párrafo), bromuro de ipratropio intranasal (página 56, columna 1 a columna 2, primer párrafo) y los glucocorticoides, en particular la triamcinolona (página 56, columna 2, tercer párrafo), son mencionados como agentes terapéuticos adicionales.

Se mencionan combinaciones específicas en la página 55, columna 2, última frase (combinación de antagonistas de leucotrienos con otras sustancias activas, en particular antagonistas del receptor H1) y en la página 56, en el párrafo entre las columnas 1 y 2 (si, por ejemplo, el bromuro de Ipratropio se combina con antihistamínicos H1 o esteroides Intranasales, se obtiene un beneficio adicional).

D6: NISHIMURA KOICHI ET AL: "ADDITIVE EFFECT OF OXITROPIUM BROMIDE IN COMBINATION WITH INHALED CORTICOSTEROIDS [...]WITH CHRONIC ASTHMA" XP001070756

Detalla el efecto aditivo (ver página 87, columna 1, "Discusión") del tratamiento con bromuro de oxitropio (200 µg cuatro veces al día utilizando IDM) en combinación con corticosteroides inhalados (dlpropionato de beclometasona 1300 ± 800 µg por día) en tratamiento de pacientes mayores con asma crónica. (página 85, columna 1, resumen; página 86, columna 1, "Protocolo de estudio" y columna 2, "Resultados").

D7: PAVIA D ET AL: "PRELIMINARY DATA FROM PHASE II STUDIES WITH RESPIMAT, A PROPELLANT-FREE SOFT MIST INHALER". XP001078739.

Se relaciona con el dispositivo de inhalación de Bromuro de ipratropio BI Respimat®, un "inhalador de niebla suave" libre de propelentes (página 34, columna 1, segundo párrafo y página 35, columna 2, línea 2). Las soluciones acuosas son conservadas y estabilizadas con BAC y EDTA (página 36, columna 2, línea 2). Las soluciones etanólicas son conservadas y estabilizadas con etanol al 96% y EDTA (página 37, columna 1, segundo párrafo).

D8: WO A 00/75567 (HERZOG KURT; JAGO RES AG (CH); KRAUS HOLGER (CH); MUELLER WALZ RUD) FEBRERO 17, 2000 (2000-02-17)

Se refiere a formulaciones en suspensión en aerosol que contienen, por ejemplo, ácido cromoglicólico y combinaciones de sustancias activas con ácido cromoglicólico y, por ejemplo, bromuro de Ipratropio.

D8 menciona, por ejemplo, una mezcla de etanol-agua (co-solvente, página 17, línea 30 a página 18, línea 16), ácido cítrico como amortiguador (página 19, líneas 2-3) y NaEDTA como estabilizante (página 19, líneas 2-3). Los principios activos, que incluyen combinaciones de sustancias activas, los principales constituyentes son los antialérgicos ácido glicólico y tiotropio (página 10, líneas 3-32 y página 19, líneas 22-23). El ejemplo 2, página 20 muestra un ejemplo específico que utiliza Ipratropio y el ejemplo 7, página 22 muestra un ejemplo específico utilizando tiotropio. El ácido cromoglicólico y nedocromil son utilizados en cantidades subterapéuticas como el material de transporte(...). Se utilizan propelentes no-tóxicos.

D9: EP-A-0 504 112 (CIBA GEIGY AG; JAGO PHARMA AG (CH)) Septiembre 16, 1992.

La invención se relaciona con una composición que comprende propelentes libres de cloro para utilizar en formulaciones en aerosol para el tratamiento de en el tracto respiratorio, por ejemplo asma o rinitis alérgica (con fiebre).

Véase en particular la reivindicación 3:

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene:

- a) Un propelente o una mezcla de propelentes del grupo del propano, n-butano, isobutano, tetrafluoroetano (134 a) y heptafluoropropano (227);
- b) Un surfactante no-iónico del grupo de los monoglicéridos monoacetilados;

104

- c) Un principio activo o una combinación de principios activos seleccionados del grupo de cromoglicato disódico, salbutamol, salmeterol, formoterol, bromuro de oxitropio, bromuro de ipratropio, budesonida, lunisollida, beclometasona y triamcinolona, y opcionalmente
- d) Auxiliares farmacéuticos convencionales adecuados para formulaciones en aerosol.

D10: DE-A-42 03 306 (IG SPRUEHTECHNIK GMBH) AGOSTO 12, 1993 (1993-08-12)

Se refiere a una preparación en aerosol la cual, adicionalmente a los principios activos antiasmáticos convencionales (es decir, antialérgicos), contiene lecitinas o fosfolípidos como auxiliares (columna 1, líneas 3-5) y esta libre de CFCs (Columna 1, línea 54ff), para el tratamiento y prevención de la dificultad respiratoria en desórdenes respiratorios tales como el asma o la bronquitis alérgica.

Una preparación típica de la solución de aerosol reivindicada esta compuesta por lo siguiente (ver, por ejemplo, reivindicación 9):

Principio activo 0.05-5%; lecitina de soya S100 (lipóide) 11.630%; Colesterol 1.163%; tocoferol 0.581%; etanol (98%) 36,047%; agua csp. 100%.

Los siguientes compuestos pueden ser utilizados como principios activos en las preparaciones reclamadas: beclometasona (0.1-1.0%), budesonida (0.1-1.0), DSCG (1.0-5.0%), fenoterol (0.1-1.0%), bromuro de ipratropio (0.05-0.5%), salbutamol (0.2-1.0%), reproterol (0.5-2.5%) y terbutalina (1.0-2.5%). Mezclas de beclometasona y

105

salbutamol, DSCG y fenoterol, DSCG y reproterol, DSCG y salbutamol o fenoterol y bromuro de ipratropio pueden ser utilizados para mejores resultados.

Las formulaciones se producen al adicionar agua o LM hidrofílico, tales como alcoholes, por ejemplo etanol. El etanol, sin embargo, puede ser parcial o totalmente reemplazado por alcoholes polivalentes tales como el propileno glicol, glicerol o éteres alcohólicos, por ejemplo el polietilenglicol (columna 1, líneas 62-68 de la solicitud).

D11: US-A-5 824 669 (GARVEY DAVID S ET AL) OCTUBRE 20, 1998
(1998-10-20)

D11 divulga una **combinación de fármacos para inhalación oral y/o nasal** (columna 28, líneas 3-5 y 41-49) que comprenden **esteroides, agonistas beta, anticolinérgicos, estabilizadores celulares e inhibidores-PDE para la prevención o tratamiento de desórdenes respiratorios**. Ipratropio y tiotropio, entre otros, se mencionan como anticolinérgicos, y por ejemplo, **diproplonato de beclometasona, acetónida de triamcinolona o funisólida**, entre otros, son mencionados como corticosteroides (columna 6, líneas 42-54 y columna 2, líneas 12-24).

D12: PATent abstracts of japan, Vol 1999, No. 02, Febrero 26, 1999 (1999-02-26) & JP-A-10 298 107 (Taisho pharmaceut co ltd), Noviembre 10, 1998 (1998-11-10)

Consieme de una preparación médica para tratar resfriados y condiciones alérgicas, etc., que contiene un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de Ipratropio o bromuro

de oxitropio) y antihistamínicos (por ejemplo, ketotifeno, epinastina). La preparación se administra oralmente o como gotas nasales.

D13: WO-A-97/46243 (PROCTER & GAMBLE) 11 DECEMBER 1997 (1997-12-11)

Se relaciona con composiciones para aplicación nasal, preferiblemente como soluciones, suspensiones o preparaciones viscosas acuosas isotónicas que se preparan a cierto nivel de pH (página 3, líneas 16-20). Las sustancias activas esenciales son glucocorticoesteroides (beclometasona, flunisonida, budesonida, etc., página 3, líneas 22-30) y antihistamínicos (página 3, línea 31 a página 4, línea 10).

Adicionalmente se especifican las siguientes sustancias activas opcionales: antihistamínicos tales como la azelastina o cetirizina, anticolinérgicos como el ipratropio (página 6, líneas 15-16) como también principios activos antialérgicos (página 6, línea 10) y antagonistas de leucotrienos (página 6, línea 35 a página 7, línea 6).

Los siguientes documentos también fueron citados:

D14: WO-98/27959 BÖHRINGER INGELHEIMKG

Se relaciona con preparaciones medicamentosas acuosas (página 2, último párrafo a página 3, primer párrafo) para producir aerosoles libres de propelentes (página 1, primer párrafo).

107

Pueden adicionarse preservativos (BAC) y agentes acomplejantes (EDTA) (página 3, segundo y tercer párrafo).

Betamiméticos, anticolinérgicos (tiotropio por ejemplo), antialérgicos, betasimpaticomiméticos, esteroides (página 3, último párrafo a página 6, primer párrafo) y combinaciones de los mismos (página 3, penúltimo párrafo) pueden ser utilizados como principios activos.

D15: WO-97/10329 BÖHRINGER INGELHEIM KG

Trata de soluciones etanólicas estables de principios activos (página 1, último párrafo a página 2, primer párrafo) posiblemente con la adición de un agente acomplejante (página 4, cuarto y quinto párrafo) para producir aerosoles libres de propelentes (página 1, primer párrafo).

Pueden utilizarse betamiméticos, anticolinérgicos (tiotropio por ejemplo), antialérgicos, antagonistas PAF, esteroides (página 2, cuarto a página 3, quinto párrafo) y combinaciones de los mismos (página 2, penúltimo párrafo) como principios activos.

OBJETO DE LAS REIVINDICACIONES

Reivindicación 1:

Preparación farmacéutica líquida, libre de propelentes que comprende al menos dos principios activos de: sales de tiotropio y antialérgicos, antihistamínicos, esteroides y/o antagonistas de leucotrienos.

Novedad (i), nivel inventivo (ii), aplicabilidad industrial (iii) – Artículo 33 (1) al (4) del PCT.

i.

La combinación de bromuro de tiotropio, antialérgicos, antihistaminas, esteroides y antagonistas de leucotrienos (ver Reivindicación 1), junto la formulación "libre de propelentes", no es novedosa con respecto de D13 y D14.

ii.

Como medida precautoria se señala que si se reclama una invención de selección, dicha invención debe proporcionar un efecto sorprendente que sea sustentado apropiadamente.

iii.

Los estados contratantes del PCT no tienen un criterio uniforme sobre como determinar la aplicabilidad industrial de las reivindicaciones 39 y 40. La patentabilidad puede depender de la redacción de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce el uso médico de un compuesto; sin embargo, si permite reivindicaciones para el primer uso médico de un compuesto conocido o el uso de dicho compuesto en la manufactura de un medicamento para una nueva aplicación médica.