

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

118
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 03-035211- -00004-0000

Fecha: 2007-12-17 17:29:26 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **03.035.211**
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

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **11650** notificado por fijación en lista del 21 de septiembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No. **11650** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y REIVINDICACIONES DE USO.

Para subsanar las objeciones que sobre claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 17 reivindicaciones en el

cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- Con respecto a los términos "agente complejante farmacológicamente aceptable y/o estabilizante y/o codisolvente farmacológicamente aceptable y/o otros adyuvantes farmacológicamente aceptables y aditivos" respetuosamente ponemos de presente que (i) dichos términos son claros para una persona medianamente versada en el arte; (ii) no representan una característica técnica esencial de la invención; y (iii) están debidamente sustentados en la descripción (ver pág. 7 y 8).
- La reivindicación 29 se ha eliminado de éste pliego reivindicatorio. De la misma forma, las reivindicaciones 19 a 27 que reclamaba el uso de las preparaciones han sido eliminadas de éste pliego reivindicatorio.
- Finalmente, respetuosamente ponemos de presente al Despacho que si bien comprendemos que el mismo es autónomo en cuanto al estudio de patentabilidad se refiere, el pliego reivindicatorio de la presente invención ha sido motivo de patente en Europa (Nº concesión: EP-1333819-B1), país que comparte las normas de patentabilidad.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto en los términos sugeridos por su Despacho y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14 y 30 de la Decisión 486.

2.2 EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Ese Despacho considera que la reivindicación 28 de la presente invención se encuentra incurso en la excepción de patentabilidad del Art. 20, literal (d) de la Decisión 486. Con el fin de subsanar dicha objeción la misma ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.

2.3 NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documento **D1** y **D2** afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

Inicialmente, porque resulta un contrasentido que bajo el acápite de NOVEDAD se indique que D1 y D2 independientemente revelan las mismas características técnicas de la presente invención pero que a renglón seguido se concluya, bajo el acápite de NIVEL INVENTIVO, que la solución dada por dichos documentos hubiera sido ensayada por un técnico medio para llegar a la solución propuesta en la presente invención. Lo anterior, por cuanto bajo novedad se habla de identidad en la solución pero bajo nivel inventivo se habla de obviedad de la misma, sin tener estos conceptos la misma significación. Más aún cuando su mismo Despacho reconoce que D1 y D2 se diferencia de la presente invención en que en ésta última se puede utilizar como principio activo sales de tiotropio como HCl, HI, monohidrato de bromuro de tiotropio, éter del ácido monometilsulfúrico, ácido metanosulfúrico y ácido p-toluenosulfúrico.

Adicionalmente, en el nuevo pliego reivindicatorio se ha fijado la cantidad de ácido edético (o sales de éste) y los valores de pH se han limitado a un valor superior de 3.1. Valor descrito en los documentos presentados originalmente.

Por lo tanto, con la anterior modificación al capítulo reivindicatorio queda subsanada la objeción que por novedad hizo su Despacho, toda vez que ni D1 ni D2 describen el rango de pH actualmente reivindicado.

Por otra parte, es importante resaltar que una diferencia entre la invención y la técnica anterior WO00/23037 (corresponde a AU 761858 = D2) y WO98/27959 (corresponde a ES 2196388 = D1) es la concentración de EDTA que está presente en la composición. En la presente invención la concentración de EDTA se reduce de forma extraordinaria en comparación con la técnica anterior.

Un problema a ser resuelto por la invención es la reducción de la incidencia de anomalías en aerosol. Se ha encontrado sorprendentemente que éste objetivo se puede alcanzar mediante la reducción de la cantidad de EDTA que está presente en la formulación. Evidencia experimental de éste hallazgo se proporciona en el Anexo 4.2² adjunto a éste documento.

Así, toda vez que esta mejora sorprendente no es deducible ni obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, es claro que la materia reivindicada en la presente invención si goza de nivel inventivo.

Adicionalmente a los experimentos anteriores la estabilidad de soluciones que contienen tiotropio se investigan en dependencia del valor pH. Las formulaciones acuosas que contienen 0.099% tiotropio, 10mg/100ml de edetato de sodio y 10mg/100ml de cloruro de benzalconio se ajustan con HCl a valores de pH de 3.0, 3.2, 3.3, y 3.4 respectivamente. Las 4 composiciones farmacéuticas se almacenan a 30°C/70% r.h. La descomposición del tiotropio se mide al determinar el contenido de ácido dietilenglicólico en producto en descomposición (ácido DTG).

Los resultados para las 4 formulaciones diferentes se resumen en el diagrama adjunto (Anexo 4.3). Se ha encontrado sorprendentemente que la estabilidad del bromuro de

tiotropio en un rango de 3.0 a 3.4 es fuertemente dependiente del pH. Mientras que en un pH de 3.0 las soluciones de tiotropio son relativamente estables, en un pH de 3.2 se evidencia una rápida degradación, conduciendo por lo tanto a una cantidad mayor de ácido DTG.

La fuerte dependencia de la estabilidad de las formulaciones tiotropio del pH se resume en el Anexo 4.3, el cual muestra la cantidad de ácido DTG medida en diferentes períodos de tiempo. Ésta fuerte dependencia de la estabilidad de las soluciones acuosas que contienen bromuro de tiotropio con relación al pH no se enseña ni se puede deducir de la técnica anterior, toda vez que la misma solo enseña niveles de pH para soluciones que contienen tiotropio que van más allá del nivel de pH de las formulaciones actualmente reivindicadas. Sin embargo, en los niveles de pH enseñados por la técnica anterior la descomposición de bromuro de tiotropio es mucho más pronunciada en comparación con aquellos niveles actualmente reivindicados.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una solución al problema descrito anteriormente asociado con la degradación bromuro de tiotropio. Por lo tanto, con la anterior modificación al capítulo reivindicatorio no solo queda subsanada la objeción que por novedad hizo su Despacho, sino que se demuestra el nivel inventivo del cual goza la invención de mi representada.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

4. Anexos:

- 4.1 Nuevo pliego reivindicatorio con 17 reivindicaciones;
- 4.2 Hallazgos experimentales que se relacionan con la cantidad del aerosol de las formulaciones;

- 4.3 Descomposición de bromuro de tiotropio en diferentes valores de pH;
- 4.4 Formulario para modificaciones;
- 4.5 Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-001-5
NNJ\NNJ\ID-114928\WPC13736
No. M-2007-114928\NNJ

266/

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KGSociedad constituida y existente bajo las leyes de
Alemania.**Dirección:** 55216 Ingelheim,
Alemania**Domicilio:** Ingelheim,
Alemania**Teléfono:** 546 09 70**Fax:**

249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Emilio FERRERO**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:**

217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente:03.035.211

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.

6

Comprobante de pago No. 07-98.221**Fecha:**3 de diciembre de 2007

7

Anexos

Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 por concepto de modificaciones.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

Reivindicaciones

1. Preparación farmacéutica libre de propulsor para administración por inhalación que comprende:
 - Una sal de tiotropio como sustancia activa, en una concentración basada en tiotropio de entre 0.0005 y 5% en peso,
 - Agua como tal o una mezcla de agua/etanol como disolvente de la sustancia activa,
 - Ácido para alcanzar un pH entre 2.0 y 3.1,
 - Un preservante farmacológicamente aceptable,
 - Opcionalmente ácido edítico o un sal de ácido edítico en una cantidad mayor que 0 hasta 25mg/100ml;
 - Opcionalmente un agente complejante farmacológicamente aceptable y/o estabilizante y/o codisolvente farmacológicamente aceptable y/o otros adyuvantes farmacológicamente aceptables y aditivos en adición al preservante.
2. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de tiotropio es cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o metilsulfato.
3. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa es bromuro de tiotropio.
4. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa es monohidrato de bromuro de tiotropio.
5. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente es agua como tal.

6. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente es una mezcla de agua-etanol con preferiblemente hasta 70% de vol. de etanol, más preferiblemente hasta 60 vol. % de etanol y más preferiblemente hasta 30 vol.% de etanol.
7. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque ésta no contiene un agente complejante.
8. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque ésta no contiene un estabilizante.
9. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sal de ácido edítico está presente en una cantidad de 5 a menos de 10 mg/100 ml.
10. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sal de ácido edítico está presente en una cantidad de 10 a 25 mg/100 ml.
11. Preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 ó 9 a 10, caracterizada porque la sal de ácido edítico es edetato de sodio.
12. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el pH está entre 2.5 y 3.1, preferiblemente entre 2.7 y 3.1, y más preferiblemente entre 2.7 y 3.0.
13. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque la concentración basada en tiotropio está entre 0.001 y

3% en peso, preferiblemente 0.0005 a 0.5% en peso, particularmente preferiblemente 0.0005 a 0.25% en peso, y particularmente preferiblemente 0.001 a 0.1% en peso.

14. Preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la preparación contiene cloruro de benzalconio como preservante.
15. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque los adyuvantes farmacológicamente aceptables y aditivos se utilizan en adición al preservante.
16. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque la preparación contiene un antioxidante como adyuvante.
17. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque ningún cosolvente y/o adyuvante farmacológicamente aceptables y aditivos se utilizan a parte del preservante.

ANEXO 4.2: Hallazgos experimentales que se relacionan con la cantidad del aerosol de las formulaciones

1. Composición de las soluciones investigadas:

Tiotropio	NaEDTA	BACl	Agua Purificada	Valor pH
0.099 mg	50 mg	10 mg	100 g	2.7
				3.0
				3.1
				3.2
	25 mg			2.7
				2.8
				3.0
				3.1
	10 mg			3.2
				2.7
				2.8
				3.0
	0 mg			3.1
				3.2
				2.7
				3.3

La dosificación 0.099 mg se relaciona con tiotropio. 1 mg de tiotropio corresponde a 1.2495 mg de bromuro de tiotropio;

“BACl” es cloruro de benزالconio;

II. Determinación de la calidad del aerosol

Para la evaluación de la calidad del aerosol los dispositivos se rocían bajo una lámpara de luz fría sobre papel negro en un respiradero. La evaluación se desarrolla visualmente. La siguiente imagen describe un aerosol generado normalmente:



III. Resultados

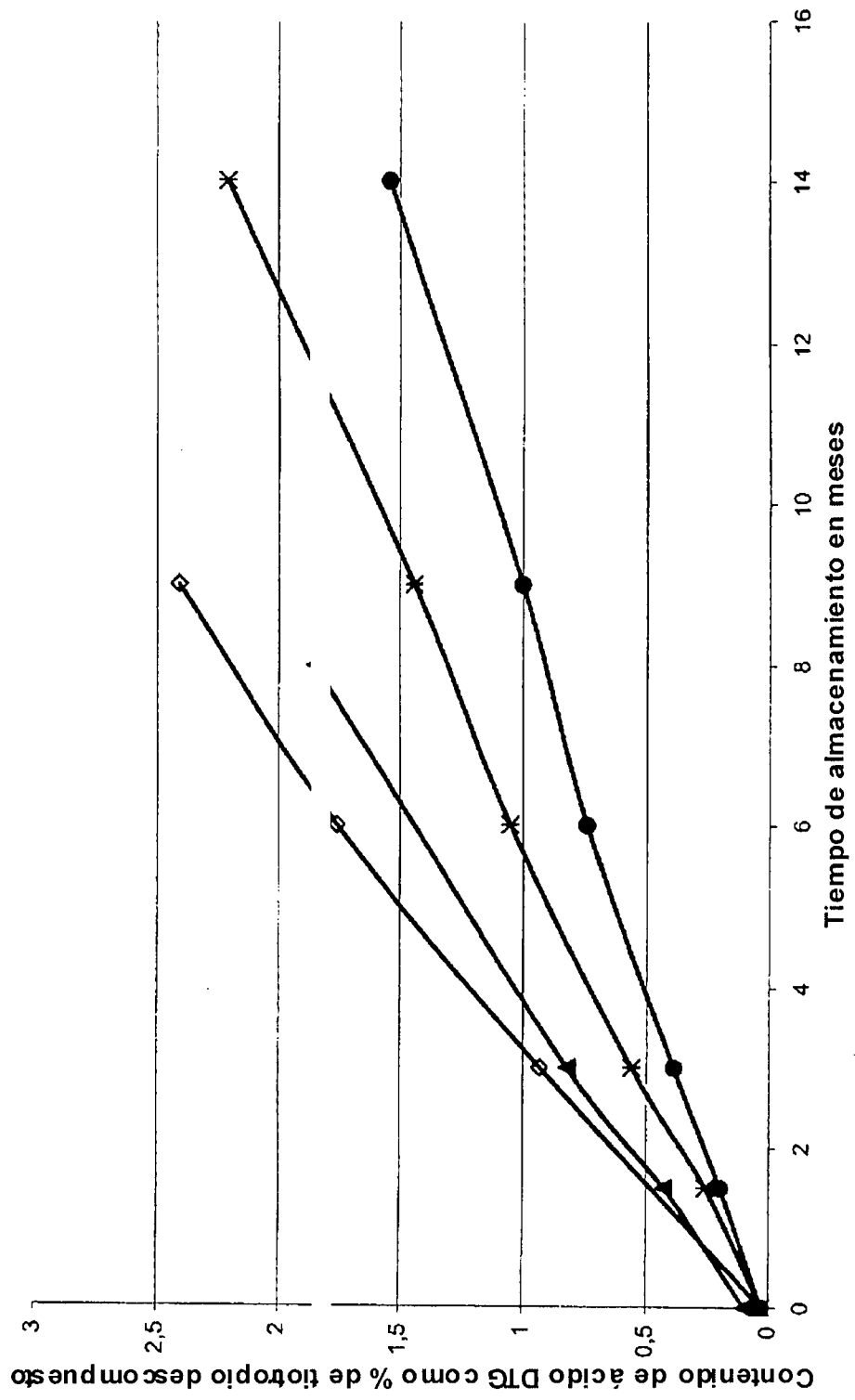
La siguiente tabla da un repaso de la actuación que se clasifica como aerosoles con desviaciones del patrón de rociado típico en dependencia de la formulación escogida:

Valor pH	NaEDTA [mg/100]	Aerosol con desviación			
		Dispositivos		Actuación	
		abs.	rel. [%]	abs.	rel. [%]
2.7	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0
	25	1	2.6	1	0.01
	50	28	70.0	2667	17.10
2.8	10	0	0	0	00
	25	2	5.0	11	0.07
3.0	10	1	2.5	1	0.01
	25	0	0	0	0
	50	5	12.5	13	0.08
3.1	10	1	2.5	1	0.01
	25	1	2.5	1	0.01
	50	2	5.0	2	0.01
3.2	10	0	0	0	0
	25	1	2.5	1	0.01
	50	2	5.0	3	0.02
3.3	0	0	0	0	0

Una mejora de la calidad de aerosol en valores de pH menores (pH 2.7-3.0) en combinación con concentraciones de NaEDTA menores (10 y 25 mg) se observa. Las formulaciones con 10 y 25 mg Na EDTA en el rango de pH de 2.7 a 3.2 muestra que no más de 0.1% de todas las actuaciones se clasifica como aerosoles con desviaciones del patrón de aerosol típico.

Descomposición de bromuro de tiotropio en diferentes valores de pH

Solución para Inhalación de Tiotropio para RespiMAT 0.099%
Contenido de ácido DTG para 10mg de NaEDTA/100g, 30°C/70% r.h.



131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-035211- -00004-0000

Fecha: 2007-12-17 17:29:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 98,221
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825361	03/12/2007	68,286,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Colo 13736-841-001-J