

CAVELIER

ABOGADOS

212 212
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
360
360

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No
BOGOTA 8, CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-108303- -00009-0000

Fecha: 2008-05-15 16:59:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03108303
Asunto : Solicitud patente para: **CÁPSULAS PARA INHALACIÓN**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/046, C07D 451/010
Fecha solicitud: 2003-12-10

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 347 notificado por fijación en lista del 11 de Enero de 2008.

2. Mediante memorial radicado el 04 de Abril de 2008 solicité un plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 347.

3. Mediante oficio No. 347 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:

3.1 Modificaciones no aceptadas

De acuerdo con su Despacho, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, así como la solicitud divisional no fueron aceptadas

CAVELIER

ABOGADOS

debido a que la solicitud original corresponde a un único concepto común inventivo.

3.2 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Dado que las reivindicaciones 14-16 están dirigidas al uso de las cápsulas, no son patentables de acuerdo con los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

3.3 Nivel Inventivo

Para este requisito el Examinador considera que los documentos US 6228394 (D1) y US 5287632 (D3) podrían afectar la patentabilidad de la presente invención, más específicamente podrían afectar las reivindicaciones 1-13.

El Examinador menciona que el Estado de la Técnica más próximo es D1 porque enseña formulaciones farmacéuticas en cápsulas de gelatina para inhalar que contienen como principio activo bromuro de tiotropio y vehículo lactosa, a las cuales se les ha removido las trazas de humedad. Según esto, el Examinador considera que la única diferencia entre D1 y la presente invención es que en esta solicitud se mencionan cápsulas de tiotropio con un contenido de humedad menor al 15%.

Respecto al documento D3, el Examinador indica que éste también divulga formulaciones farmacéuticas ya sea en forma de cápsulas o de tabletas cubiertas con película, siendo esta película de cualquier material seleccionado de ésteres y éteres de celulosa. De la misma manera, las cápsulas y las tabletas son sometidas a un fluido o gas (inertes) e condiciones supercríticas con el fin de extraer el solvente como el agua remanente de las mismas sin que haya reacción con el principio activo o los excipientes ni tampoco se produzca ningún daño en ellas.

CAVELIER

ABOGADOS

El Examinador considera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos.

3. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

3.1 Modificaciones no aceptadas

Debido a que no fue aceptada ni la solicitud divisional ni la modificación al capítulo reivindicatorio originalmente presentado, las cuales fueron radicadas en respuesta a la anterior Acción Oficial, junto con este memorial presento un nuevo pliego reivindicatorio modificado tal como se explica a continuación.

3.2 Modificación de la solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones.

Respecto al pliego reivindicatorio originalmente presentado, las modificaciones son las siguientes:

- La reivindicación 1 se limita a las cápsulas que contienen tiotropio fabricadas de gelatina y que contienen 1-10% de PEG.
- Las anteriores reivindicaciones 2 y 3 fueron eliminadas.
- Se presentan nuevas reivindicaciones 2 a 5, que caracterizan las cápsulas presentadas en la reivindicación 1.
- La anterior reivindicación 4, es ahora la 6 y limita la cantidad de PEG a un 3-8% (wt.%).
- La anterior reivindicación 5, es ahora la 7 y limita la cantidad de TEWS o de humedad de secador de halógeno menor o igual al 10%

- Las anteriores reivindicaciones 6 a 10 fueron eliminadas.
- Las anteriores reivindicaciones 11 y 12 son ahora la 8 y la 9.
- Las anteriores reivindicaciones 13 a 16 fueron eliminadas.
- Se presentan nuevas reivindicaciones 10 a 12 que caracterizan el proceso de manufactura de las cápsulas.
- La nueva reivindicación 13 define las cápsulas de inhalación que son fabricadas de diferentes materiales: derivados de celulosa, almidón, derivados del almidón, quitosan y plásticos sintéticos con un TEWS o contenido de humedad de secador de halógeno menor al 15%.
- Se presentan nuevas reivindicaciones 14 a 21 que caracterizan las cápsulas definidas en la reivindicación 13.

3.3 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Tal como se indicó anteriormente, las reivindicaciones 14-16 fueron eliminadas para superar esta objeción.

De esta manera, con las modificaciones realizadas se superan todas las objeciones presentadas para el pliego reivindicatorio.

3.4 Nivel inventivo

Respecto a la respuesta que se da a los argumentos del solicitante, mi representada respetuosamente considera que el Examinador confundió el propósito de la presente invención y los argumentos expuestos en respuesta a la anterior Acción Oficial y que buscaban superar la objeción formulada con base en el documento D1: US 6228394.

Primero debe enfatizarse que la formulación que contiene tiotropio e polvo debe administrarse vía inhalación para que sea efectiva. Est requiere que la formulación se encuentre en una forma apropiada para ser introducida en un dispositivo de inhalación.

Una de las posibilidades disponibles es colocar una cantidad definida del polvo dentro de una cápsula que se puede utilizar dentro del inhalador que libera el polvo.

Un requisito subyacente de los antecedentes de esta invención, es que el tiotropio en polvo que contiene la formulación se coloca en una cápsula para permitir la mencionada vía de administración.

De todas maneras, fue encontrado de manera inesperada, que la estabilidad del polvo de tiotropio se reduce si es encapsulado. No obstante, la encapsulación es necesaria para permitir la administración por vía de inhalación.

La solución aportada por la presente invención consiste en reducir el contenido de humedad de la cápsula de manera que permita la encapsulación sin la inesperada reducción del contenido de tiotropio.

Por otra parte, como fue indicado en el memorial pasado, un técnico versado en la materia que pretende fabricar cápsulas de gelatina-PEG de acuerdo con la presente invención, se hubiera claramente abstenido de aplicar el método revelado en D1, ya que este documento revela que lubricantes como polietilenglicol son extraídos de la cápsula por extracción SFC. Esto podría conllevar al cambio impredecible de las propiedades de las cápsulas de gelatina-PEG. Además, aunque D1 enseña que el lubricante y la humedad podrían ser extraídos de las cápsulas vía SCF, el técnico versado en la materia no puede deducir que el método presentado en D1 permite también la sola remoción de la humedad.

De acuerdo con lo anterior, si el técnico versado en la materia busca un método para reducir el contenido de humedad de cápsulas de gelatina-PEG sin extraer el PEG de las cápsulas, se hubiera dado cuenta directamente que D1 no tenía enseñanza o sugerencia alguna que permitiera obtener dicho resultado y por tanto, el mismo no puede

CAVELIER

ABOGADOS

considerarse como una anterioridad válida en materia de nivel inventivo.

Con respecto al documento D3: US 5287632, se debe tener en cuenta, que éste enseña un proceso para la extracción de solvente residual de artículos comprimidos como tabletas. D3 entonces no revela cualquier proceso para la remoción de solvente residual de cualquier artículo que no sean tabletas. En una modalidad preferida, las tabletas están cubiertas por una película. Las tabletas están destinadas para la administración oral.

A diferencia de lo anterior, la presente invención está dirigida a cápsulas que contienen polvo de tiotropio. Las cápsulas son utilizadas como contenedor de un polvo que es liberado por inhalación a través de un dispositivo apropiado. El problema a ser resuelto por la presente invención es proveer unproducto (cápsulas) que contiene tiotropio para inhalación que sea suficientemente estable.

Esta solución está basada en el sorprendente descubrimiento, que el polvo que contiene tiotropio y que es relativamente estable en términos de estabilidad química, bajo diferentes condiciones climáticas, presenta descomposición del componente activo cuando es llenado en cápsulas. Sin embargo, este efecto no fue enseñado ni es deducible a partir de D3.

Aún cuando un técnico versado en la materia hubiera determinado que el polvo que contiene tiotropio muestra una estabilidad reducida después de ser llenado en la cápsula, no hubiera encontrado ninguna enseñanza en D3 que le ayudase a resolver este problema.

Para llegar a una solución de acuerdo con la invención, el técnico versado en la materia hubiera tenido además que darse cuenta que la reducida estabilidad química del polvo de tiotropio encapsulado es relacionada con la humedad de las cápsulas llenadas aún cuando

CAVELIER

ABOGADOS

estabilidad química del polvo de tiotropio no encapsulado no es sensible a la humedad.

Sólo después de haber notado todos estos resultados no esperados, el técnico versado en la materia hubiera podido llegar a la solución de acuerdo con la invención.

De otro lado, D3 solo se refiere a procesos para la remoción de solventes a partir de artículos diferentes a las cápsulas para inhalación. D3 también falla en mencionar tiotropio. Como el problema que subyace la presente invención es un artículo relacionado con tiotropio, el técnico versado en la materia no podría deducir ninguna información relevante de este documento perteneciente al estado de la técnica.

Finalmente, deseamos poner de presente que si bien el tiotropio es mencionado en el preámbulo y no en la parte caracterizante de la reivindicación 1, el mismo si es una característica técnica esencial y necesaria para definir la presente invención, pues precisamente la misma se refiere a cápsulas para inhalación que contienen tiotropio y no cualquier otro compuesto. Lo anterior, de acuerdo con lo señalado a este respecto por el manual Andino de Patentes que al respecto señala:

"El preámbulo indicará primero cuál es la materia de la invención (...) y seguidamente las características técnicas necesarias para definir la invención pero que combinadas forman parte del estado de la técnica"

Pág. 36

De esta forma se demuestra entonces que esta invención sí tiene nivel inventivo, pues el mismo no se ve afectado por los documentos D1 y D3

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

CAVELIER

ABOGADOS

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

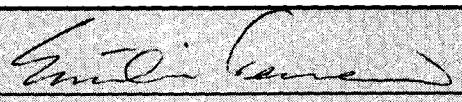
COLO-13736-841-019-7

W JMS\JMS\ID-125163\WPC13736

No. M-2008-125163\JMS

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

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. KG Sociedad 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@camyp.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: <u>03.108.303</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por su Despacho y pido que el examen de patentabilidad se realice sobre este nuevo capítulo reivindicatorio	
6	Comprobante de pago No. <u>08-35,691</u> Fecha: <u>Mayo 06 de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa de \$103.000 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. Cápsulas para inhalación que contienen como polvo inhalable
5 tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable,
caracterizadas porque el material de la cápsula es gelatina que
contiene polietilenglicol en una cantidad de 1-10% y además se
caracteriza porque la cápsula tiene un TEWS reducido o un
contenido de humedad de secador de halógeno de menos del 12%.

10

2. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 1,
caracterizadas porque el tiotropio está en forma de cloruro,
bromuro, yoduro, metanosulfonato, paratoluenosulfonato o
metilsulfato.

15

3. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 1 o 2,
caracterizadas porque el tiotropio está en la forma de su bromuro.

20

4. Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 1, 2
o 3, caracterizadas porque el tiotropio está en la forma de
monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

25

5. Cápsulas para inhalación de acuerdo a una de las
reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque el tiotropio está en
la forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino que se
caracteriza por una celda monocíclica simple con las siguientes
dimensiones: $a = 18.0774\text{\AA}$, $b = 11.9711\text{\AA}$, $\beta = 102.691\text{\AA}$, $V = 2096.96\text{\AA}^3$ como se determinó por vía de un análisis estructural de
rayos X de cristal simple.

30

6. Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las
reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque el material de
cápsula contiene, además de gelatina, PEG en una cantidad de 3-8%
(peso-%).

35

7. Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las
reivindicaciones 1-6, caracterizadas porque el material de cápsula
tiene un TEWS o un contenido de humedad de secador de halógeno
menor o igual al 10%.

8. Cápsulas para la inhalación de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque el polvo inhalable contiene 0.001 a 2% de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

5

9. Cápsulas para la inhalación de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizadas porque el excipiente consiste de una mezcla de excipiente más grueso con un tamaño de partícula promedio de 15 a 80µm y un excipiente más fino con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9µm. La proporción del excipiente más fino en la cantidad total de excipiente es de 1 a 20%.

10. Proceso para la elaboración de cápsulas de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende exposición de las cápsulas llenadas a una humedad relativa de aproximadamente 10-20% h.r. durante un periodo de 0.5-10 horas a una temperatura entre 10-50°C.

11. Proceso de acuerdo a la reivindicación 10 que comprende las etapas de someter las cápsulas de llenado a una primera fase durante un periodo de 0.5-10 horas a una temperatura entre 10-50°C y una humedad relativa entre 5-10% h.r., exponiendo las cápsulas a una segunda fase posterior a las condiciones de acuerdo con la reivindicación 8.

25

12. Proceso de acuerdo a las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque éste es seguido por una fase de enfriamiento si la temperatura en las etapas precedentes se ajustó a niveles por encima de la temperatura ambiente (es decir, 23°C), durante la cual las cápsulas se exponen a una humedad relativa entre 10-20% h.r. durante un periodo de 0.1-6 horas a una temperatura de aproximadamente 23°C.

13. Cápsulas para inhalación que contienen como polvo inhalable tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizadas porque el material de la cápsula que es seleccionado entre derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, quitosan y plásticos sintéticos, tiene un contenido de humedad reducida (TEWS o contenido de humedad de secador de halógeno menor al 15%).

14. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizadas porque el material de la cápsula es seleccionado a partir de los derivados de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e
5 hidroxietilcelulosa.

15. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 14, caracterizadas porque el material de la cápsula tiene un TEWS o un contenido de humedad de secador de halógeno menor al 8%, en
10 particular preferiblemente menor o igual al 5%.

16. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 15, caracterizadas porque el material de la cápsula es seleccionado a partir de plásticos sintéticos polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y polietileno tereftalato.
15

17. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 16, caracterizadas porque el material de la cápsula se selecciona entre polietileno, policarbonato y polietileno tereftalato.
20

18. Cápsulas para inhalación de acuerdo a las reivindicaciones 16 o 17, caracterizadas porque el material de la cápsula tiene un TEWS o un contenido de humedad de secador de halógeno menor al 3%, en particular preferiblemente menor o igual al 1%.
25

19. Cápsulas para inhalación de acuerdo a las reivindicaciones 13 a 18, caracterizadas porque el polvo inhalable contiene de 0.001 a 2% de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.
30

20. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 19, caracterizadas porque el excipiente es una mezcla de un excipiente más grueso con tamaño de partícula promedio entre 15 y 80µm y un excipiente más fino con un tamaño de partícula promedio entre 1 y
35 9µm. La proporción del recipiente más fino en la cantidad total de excipiente es 1 al 20%.

21. Cápsulas para inhalación de acuerdo a la reivindicación 20, caracterizadas porque el tiotropio se encuentra en la forma de su

cloruro, bromuro, ioduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o metilsulfonato.

5 JMS\JMS\ID-123031\WPC13736

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-108303- -00009-0000

NIT : 80017

Fecha: 2008-05-15 16:59:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,691
FECHA : MAYO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Colo 13736-841-01

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Another distinct feature of this invention is that, unlike liquid solvents, SCFs can be used to extract lubricants from empty open capsules, empty closed capsules or filled locked capsules without leaving any solvent contamination.

A SCF such as CO₂ also does not alter the color, appearance or physical properties of the capsules. In particular, under certain conditions, CO₂ does not extract any substantial amount of active drug, or the bulking agents, such as lactose, so that trace level impurities may be extracted from the surface of the particles without altering the formulation. Moreover, CO₂ is found to provide a means for drying capsules to a level that is just sufficient to minimize moisture effects on drug retention.

This invention has further determined that selective extraction of some lubricant compounds provides a simpler, more efficient, less intrusive and more feasible method for minimizing the effect of lubricant material than any other known method. It is found that SCF extraction (SFE) produces capsules that exhibit a lower strength of interaction with the drug and carrier particles than un-extracted capsules. In addition, this method allows for drying the capsules and drug and carrier particles to a desired level, and for removing trace contamination from the surfaces of drug and carrier particles.

The present invention provides great flexibility in processing. The amount and nature of the unextracted fraction of the lubricant material left in the capsules can be affected by either changing the extraction time, pressure, temperature, or flow rate of the SCF, or by adding small amounts of an organic solvent to the SCF to increase or decrease the solvent strength of the SCF mixture. Alternatively, CO₂, in its subcritical form (gas or liquid), may also be used to extract the lubricant material.

The present invention is thus a novel method for:

1. extraction of lubricant material from capsules;
2. extraction of undesirable material from capsules and their content;
3. drying the capsules to a desired moisture, and brittleness level; and
4. removing impurities or undesirable material from drug and carrier particles.

This technique, contrary to the previously mentioned techniques, is non-intrusive (does not introduce any new solid substance, liquid substance or impurity), does not leave any measurable amount of residue, and does not require any further drying. The process is simple to design and scale up, and can be completed in a few hours. It leaves the capsules with essentially no damage and no change in their appearance or color.

The present invention makes use of non-intrusive SCFs for treating the surfaces of capsules in such a way as to dramatically reduce the amount of drug or carrier retained in the capsules following inhalation and concomitantly appreciably enhancing the amount of drug delivered and the reproducibility of dosages from a DPI. The present invention is simpler to implement than previous techniques such as organic solvent extraction, and can be used to treat: (1) open capsules for the purpose of extracting the fraction of lubricant that is responsible in part for high drug retention in the capsule following drug inhalation by the patient, (2) empty, closed capsules for the purpose of removing the lubricant oil without opening the capsules, (3) filled capsules for the purpose of extracting either the lubricant oil (if the capsules were not previously extracted with a SCF prior to filling with the powder blend), solvent used in the drug formulation, or trace level impurities from the carrier or drug particles, (4) impurities from drug or carrier particles not yet placed into

capsules, (5) capsules, carrier or drug particles to achieve a desired moisture content level immediately prior to product packaging, or (6) any combination of such actions. In all applications of this invention, CO₂ or any other appropriate SCF is brought into contact with the material to be treated to effect the extraction of either lubricant, moisture or impurities from capsules, carrier particles or drug particles. This invention can find use in all areas where capsules are used for medicinal purposes, including DPI and orally administered capsules, irrespective of the type of drug involved.

Studies of the extractability of raw lubricant material as well as lubricant from hard gelatin capsules were conducted. Results from extraction of raw lubricant material were used to ascertain the conditions under which lubricant will be quantitatively extracted from open capsules. Capsules were extracted at the experimental scale in either their open, closed or locked state. Capsules in their closed state were also extracted at large scale to investigate process scalability to larger quantities of capsules. The results of large scale extraction are presented in a separate section. The effect of drug and carrier on retention and FPM are also presented in a separate section.

Lubricant extract and residue were analyzed by HPLC. Capsule brittleness before and after extraction was determined, and SEM was used to analyze changes in the surface of capsules brought about by the SFE process. Drug retention and FPM yielded by both SFE-treated capsules and unextracted capsules (i.e. control capsules as supplied by the manufacturer) were assessed using an Andersen cascade impactor (C.I.).

EQUIPMENT AND PROCEDURES

Experimental extraction experiments were conducted using an in-house built SFE unit. Extraction procedures and analytical methods were all developed in-house. Large scale extractions demonstrating the feasibility of process scaleup were conducted by a corporation specializing in SFE. The following section describes the experimental SFE unit. The larger scale SFE unit operates under similar principles.

EXPERIMENTAL SFE EQUIPMENT

As set forth above, the present invention involves the use of SCFs. FIG. 1 shows a flow diagram of an experimental unit, that can be used to conduct SFE of capsules or drug formulations, the subject of the present invention.

The SFE unit, along with a process control and monitoring system, were designed and assembled from parts and equipment from various suppliers. However, an SFE unit may also be purchased from ISCO Inc. (Lincoln, Nebr.) and Applied Separations (Allentown, Pa.). The unit consists of three sections: the feed section (1-15), the extraction section which also encompasses process parameter monitoring and control (16-22), and the flow measurement and extract recovery section (23-25). A computer (26) equipped with a data acquisition and control system along with a micrometering valve control system is used to monitor and control pressure in the extraction vessel (19), and monitor temperature in the extraction vessel and flow rate through the mass flow meter (25). A separate unit attached to the water bath (20) is used to monitor and control its temperature. The SFE unit can be, for instance, used to extract a drug and/or carrier, raw lubricant, lubricant from open capsules, empty closed capsules or filled locked capsules. The fundamental procedures are similar for such uses.

EXPERIMENTAL SFE OF DRUG POWDER, RAW LUBRICANT OR OPEN CAPSULES

The extraction procedure for either drug powder, raw lubricant or open capsules is generally as follows. Referring

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	03108303
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	6233
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/EP02/05600	
Fecha de Presentación Internal.		27 de mayo de 2002.	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 52 a 71 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 72 a 73 como se radicó inicialmente
Folios: 221 a 224 Fecha Mayo 15 de 2008
- 1.3. Prioridad: 01/Junio/2001, DE, 101 26 924.2
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 212 a 224.

Título de la invención: **CAPSULAS PARA INHALACION.**

Problema Técnico Planteado: En esta solicitud es la necesidad de una cápsula para inhalación que contenga tiotropio que garantice la estabilidad de la sustancia activa.

Solución: La solicitud propone cápsulas que contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta un contenido reducido de humedad y el proceso para su fabricación.

IPC: A61K31/46, A61P11/08, A61P11/06.

2. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 01/Junio/2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 6228394	Supercritical fluid extraction of mould lubricant from hard shell capsules	08/05/2001
D2	FR 2757173	Compositions polymeres d'origine non-animale pour la formation de films	19/06/98

D1 (folios 120-124 y 226) y D2 (folios 125-128)

4. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, se refiere a capsulas para inhalación en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable caracterizadas porque: el material de la capsula es gelatina que contiene polietilenglicol en una cantidad de 1-10% y además se caracteriza porque la capsula tiene una humedad de menos del 12%.

El estado de la técnica mas cercano es **D1**, que enseña formulaciones farmacéuticas para inhalar en forma de cápsulas de gelatina que pueden contener como principio activo bromuro de tiotropio y lactosa como excipiente, a las cuales se les ha controlado el contenido de humedad, antes de utilizarlas en el DPI (dry power inhaler)(folio 122 columna 3 renglones 22-53; folio 226 columna 7 renglones 38-39), evitando los problemas de retención del polvo en las capsulas y de variación en la cantidad de principio activo entregada en cada dosis desde el DPI (folio 121, columna 2 renglones 51-60; folio 226 columna 7 renglones 54-55).

La diferencia entre esta solicitud y D1, es que las cápsulas reclamadas contienen un plastificante como PEG 1-10% y mencionan un porcentaje específico de humedad, de menos de 12%.

No se evidencia que al agregar el polietilenglicol (PEG) y al establecer una humedad de menos del 12% en las capsulas, haya un efecto técnico cuantificable.

Por lo cual el problema técnico objetivo: es como obtener otras cápsulas de tiotropio para inhalar, alternativas, a las divulgadas en D1.

D2: muestra cápsulas elaboradas a base de polímeros de origen no animal como derivados de celulosa (éteres de celulosa folio 127, pg 2, renglones 8-18), con un contenido de humedad de 2%-10%, que pueden contener plastificantes como el polietilenglicol (PEG 0-40%, folio 128, pg 3, renglón 23), útiles para la fabricación de medicamentos inhalables debido a su elasticidad mejorada (folio 128, pg 3, renglones 16-17); lo que hubiese sugerido a un experto en la materia las capsulas reivindicadas.

A la luz del cual el experto en la Materia, incluiría el polietilenglicol, (PEG 0-40%, folio 128, pg 3, renglón 23) y el rango de humedad enseñado por D2 (folio 127, pg 2, línea 11), para lograr la composición de la solicitud, por lo cual la composición de las reivindicaciones 1-9, no tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 10 y 11: Se refieren a un proceso de elaboración de las capsulas en donde las capsulas llenas, se exponen a una humedad relativa entre 10-20% ó 5-10%, por un periodo de entre 0.5-10 horas y una temperatura de 10°C-50°C.

La reivindicación 12 dice: Un proceso de acuerdo a las reivindicaciones 10-11 caracterizado porque este proceso va seguido por una fase de enfriamiento, a una humedad relativa entre 10-20% durante u periodo de 0.1-6 horas a temperatura de 23°C.

Es conocido por un experto que los parámetros como temperatura, tiempo y humedad relativa deben ser controlados en los métodos de secado y enfriamiento que hacen parte de los procesos de elaboración de formas farmacéuticas como las cápsulas. (farmacotecnia teoría y práctica Jose Helman cap 27). Por lo tanto las reivindicaciones 10-12, no presentan altura inventiva.

La reivindicación 13 reclama: capsulas para inhalación que contienen tiotropio con un excipiente, caracterizadas porque el material de la capsula que es **seleccionado entre** derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón quitosan y plásticos sintéticos, tiene un contenido de humedad menor al 15%.

El estado de la técnica mas cercano es D1, que enseña formulaciones farmacéuticas para inhalar en forma de cápsulas de gelatina que pueden contener como principio activo bromuro de tiotropio y lactosa como excipiente, a las cuales se les ha controlado el contenido de humedad, antes de utilizarlas en el DPI (dry power inhaler)(folio 122 columna 3 renglones 22-53; folio 226 columna 7 renglones 38-39), evitando los problemas de retención del polvo en las capsulas y de variación en la cantidad de principio activo entregada en cada dosis desde el DPI (folio 121, columna 2 renglones 51-60; folio 226 columna 7 renglones 54-55).

La diferencia entre esta solicitud y D1, es que las cápsulas reclamadas en la reivindicación citada, no son de gelatina.

No existe evidencia de un efecto técnico cuantificable, cuando el material de las cápsulas es un **derivado de celulosa** y se establece una humedad de **menos del 15%**, en dichas capsulas.

Por lo cual problema técnico objetivo: es como obtener otras cápsulas de tiotropio para inhalar, que son una alternativa, a las divulgadas en D1.

D2: muestra cápsulas elaboradas a base de polímeros de origen no animal como derivados de celulosa (éteres de celulosa folio 127, pg 2, renglones 8-18), con un contenido de humedad de **2%-10%**, que pueden contener plastificantes como el polietilenglicol (PEG 0-40%, folio 128, pg 3, renglón 23), útiles para la fabricación de medicamentos inhalables debido a su elasticidad mejorada (folio 128, pg 3, renglones 16-17); lo que hubiese sugerido a un experto en la materia las capsulas reivindicadas.

El experto en la Materia, incluiría las películas poliméricas como derivados de celulosa (folio 127, pg 2, línea 4-7) y el rango de humedad enseñado por **D2** (folio 127, pg 2, línea 11, para lograr la composición de la solicitud, por lo cual la composición de las reivindicaciones, 13-21 no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6228394	1-9 y 13-21	Nivel Inventivo
D2	FR 2757173	1-9 y 13-21	Nivel Inventivo

6 Respuesta a los argumentos del solicitante:

Se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado (folios 221-224), para efectuar el nuevo análisis de patentabilidad ya que no adiciona materia a la presente solicitud.

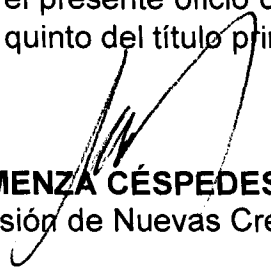
El solicitante afirma que (folio 127), que "el problema a ser resuelto por la invención es proveer capsulas que contienen tiotropio para inhalación que sean suficientemente estables". Al respecto se aclara al solicitante que **D1** ya divulga formulaciones farmacéuticas para inhalar en forma de cápsulas de gelatina que pueden contener como principio activo bromuro de tiotropio y el excipiente lactosa, las cuales no muestran problemas de estabilidad y que además no

presentan los problemas de retención del polvo en las capsulas y de variación en la cantidad de principio activo entregada en cada dosis desde el DPI.

Adicionalmente es ampliamente conocido para un experto en la materia que disminuir el contenido de humedad en un producto conlleva a una menor degradación y como consecuencia se logra la estabilidad del mismo, lo que es acorde con los datos de degradación enseñados en la respuesta (folio 139, respuesta radicada el 22-10-2007).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
05 JUN. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.616

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202078