/103

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

180

11

Radicación :	4-106975- -8-0 Fecha: 2010-04-30 08:25:06
Trámite :	11 PATENTEIYII
Evento :	379 FASENACIONALII
Actuación :	432 COMUNICACTOADM
Destinatario :	LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ Folios 1

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
CARRERA 4 NO. 72 - 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION :	22797
Fecha :	29/04/2010
Expediente :	4-106975
Trámite :	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento :	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación :	432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

181

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 30 del artículo 3 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 25 de octubre de 2004, bajo el número 04106975 entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN CON HFA QUE CONTIENEN UN ANTICOLINÉRGICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/02898 del 20 de marzo de 2003.

SEGUNDO: Que, efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que, realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que, el solicitante mediante escritos radicados el 27 de mayo de 2008 y el 21 de diciembre de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados, presentando aclaraciones y correcciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con lo prescrito en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que, según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina, se otorgarán patentes "... para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que, las nuevas reivindicaciones 1 a 7 contenidas en los folios 133 y 134 del expediente en estudio, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

1.1 Reivindicaciones

El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con gases portadores adicionales como

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

192

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

propano, butano, pentano, dimetil-éter, $CHClF_2$, CH_2F_2, CF_3CH_3, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino está caracterizado por una celda monoclínica con las dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å. (Reivindicaciones 1 a 7)

1.2 Sustento descriptivo

La invención hace referencia a preparaciones con gas comprimido para aerosoles dosificadores, que contienen formulaciones en suspensión del monohidrato cristalino de bromuro de (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonato, a procedimientos para su preparación y a su empleo para preparar un medicamento en especial para elaborar un medicamento con acción anticolinérgica.

En general, se ha hallado que dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido tras la preparación técnica del bromuro de tiotropio, pueden presentarse distintas modificaciones cristalinas.

2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de marzo de 2002, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud DE 10214263.7. La fecha de prioridad fue tenida en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 170 y 171 del expediente estudiado.

Consultadas las fuentes de información con que cuenta la entidad, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia de solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CA2338753	"Medicinal aerosol formulations"	2000/02/10
D2	WO0007567	"Medizinische aerosolformulierungen"	2000/02/17
D3	WO0178743	"Medical combinations comprising tiotropium and mometasone"	2001/10/25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22791

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho:

> "A objeto de establecer si el requisito de nivel inventivo se encuentra cumplido, será necesario determinar si, a juicio del experto medio, los conocimientos integrantes del estado de la técnica pueden conducir a la invención, es decir, si, con tales conocimientos, él habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de que se trate. Sin embargo, no podrá exigírsele que tenga en cuenta la totalidad de los documentos o de las solicitudes de patentes anteriores que no hayan sido publicadas, o que se publiquen con posterioridad a su examen. La doctrina ha señalado que, "si bien dichas solicitudes se asimilan al estado de la técnica para enjuiciar la novedad, esta asimilación no debe llevarse a cabo para apreciar el nivel inventivo" (FERNÁNDEZ NOVOA, Carlos; GÓMEZ SEGADE, José Antonio: "La modernización del Derecho Español de patentes". Editorial Montecorvo S.A., Madrid, p. 87). El Tribunal ha manifestado sobre el particular que "uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las anterioridades existentes dentro de aquélla, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención". Proceso Nº 12-IP-98, PATENTE DE INVENCION: "COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULASA", publicado en la Gaceta Oficial Nº 428, del 16 de abril de 1999).
>
> (...)
>
> No tendrá nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado de otro que forme parte del estado de la técnica. Tampoco lo tendrá la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto"[1].

1 Proceso 41-IP-2006

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

Y continúa aclarando el Tribunal:

> "Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.
>
> Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda."
>
> En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.
>
> Este Tribunal, al respecto, manifiesta que "Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (nø obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...) Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R.3S)-3-TERT- BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13–ILO""[2].

Teniendo en cuenta lo anteriormente transcrito, y considerando los documentos encontrados en el estado de la técnica, las reivindicaciones presentadas carecen de nivel inventivo, por las razones que se exponen a continuación:

3.1 La solicitud

Se reivindican suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con gases portadores adicionales como propano, butano, pentano, dimetil-éter, $CHClF_2$, CH_2F_2, CF_3CH_3, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino está caracterizado por una celda monoclínica con las dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.

2 Proceso 83-IP-2009

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

185

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

3.2 El estado de la técnica

D1 revela formulaciones que contienen un líquido propelente conformado por una mezcla de gases de tipo hidrofluoroalcanos de fórmulas C_xH_yFz en la cual $_x$ es un número de 1 a 3 y $_y$ y $_z$ son mayores o iguales a 1 y $_y+_z=2_x+2$. La mezcla propelente contiene un 40% en peso de un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (mejor conocido como HFA134a) y monóxido de dinitrógeno. Adicionalmente contiene un sistema cosolvente formado por: agua, etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, propano, butano, isobutano, pentano, dimetil-éter o dietil-éter. Dentro de las sustancias que pueden ser susceptibles de formularse en el sistema se encuentran tiotropio, salbutamol y formoterol, entre otras.

Por su parte, D2 hace referencia a formulaciones medicinales en aerosol de tiotropio o sus sales farmacéuticas en las cuales se utiliza como gas propelente 1,1,1,2-tetrafluoroetano y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano mejor conocidos como HFA134a y HFA 227. Las composiciones pueden contener cosolventes como etanol, glicerina, propilenglicol y/o dietil-éter.

Mientras que D3 divulga combinaciones medicamentosas que contienen tiotropio y mometasona, dentro de las formulaciones se encuentran suspensiones para nebulización y aerosoles nasales que cuentan con la siguiente composición:

C. Suspensión para nebulización		**D. Solución acuosa para aerosol**	
	Cantidad (mg)		Cantidad (mg)
Bromuro de tiotropio (micronizado)	0.018	Bromuro de tiotropio (micronizado)	0.018
Mometasona furoato (micronizada)	0.40	Mometasona furoato (micronizada)	0.10
Polisorbato 20	0.14	Dextrosa anhidra	5.00
Monolaurato de sorbitán	0.018	Celulosa microcristalina y CMC sódica	1.50
Fosfato monosódico dihidratado	18.80	Fenil-etil-alcohol	0.25
Fosfato sódico dibásico anhidro	3.50	Solución de cloruro de benzalconio	0.04peso/vol
Cloruro de sodio	9.60	Polisorbato 80	0.005
Agua para inyección	Csp 2.00mL	Agua purificada	Csp 100

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

En consecuencia, al evaluar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas a la luz del estado de la técnica, se encuentran las siguientes diferencias técnicas:

Materia Reivindicada	**D1**	**D2**	**D3**
Suspensiones	Suspensión líquida para aerosol	Formulaciones en aerosol	Suspensión para nebulización
Monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio celda monoclínica de dimensiones: a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.	Tiotropio	Tiotropio	Bromuro de Tiotropio micronizado y Mometasona
Gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a	Líquido propelente presurizado formado por los gases HFA134a y monóxido de dinitrógeno	HFA134a y HFA 227	
Eventualmente otros gases como: propano, butano, pentano, dimetil-éter, CHClF2, CH2F2, CF3CH3, isobutano, isopentano y neopentano	Propano Butano Isobutano Pentano, Dimetil-éter Dietil-éter	Dietil-éter.	
Cláusulas 3 a 7: Coadyuvantes como: Tensioactivos Antioxidantes Saborizantes	Agua Etanol Propanol, Etilenglicol Propilenglicol, glicerol.	Etanol Glicerina Propilenglicol	Polisorbato 20 Monolaurato de sorbitán Fosfato monosódico dihidratado Fosfato sódico dibásico anhidro Cloruro de sodio Agua para inyección

Con respecto a D1 y D2, la diferencia existente con la solicitud estriba en que el tiotropio utilizado en estas formulaciones no presenta características cristalinas ni se aplica en la forma de la sal de bromuro.

Con respecto a D3, la diferencia estriba en que la anterioridad revela un sistema tipo suspensión para nebulización que no utiliza gases portadores, sin mencionar las características de cristalinidad de la sal de tiotropio.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

3.3 Sobre el problema técnico

El problema técnico planteado en la presente solicitud es la necesidad de encontrar preparaciones con gas comprimido para aerosoles dosificadores en sistema tipo suspensión que contienen monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio.

El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico eficaz para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cual se administra pro vía nasal mediante sistemas para inhalación, por lo que el objetivo de la invención es proveer una alternativa terapéutica en la forma composiciones tipo aerosol dosificadas con un gas portador tipo HFA que contengan el agente activo en su estado cristalino y en la forma de sal de bromuro.

3.4 *Efecto Técnico*

En el capítulo descriptivo de la solicitud no se mencionan efectos inesperados derivados de la modificación del estado sólido del agente activo. Aunque el solicitante manifieste que "El bromuro de tiotropio debe ser suministrado vía inhalación. Esto requiere que la sustancia activa esté en partículas de menor tamaño (fracción inhalable con rango en micrones, menor a 5µm). Este tamaño se logra a través de un proceso de molido (es decir, micronización). Como el bromuro de tiotropio debe ser administrado vía inhalación, las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina deben permanecer estables durante y después del proceso de molido. De lo contrario, la administración reproducible del compuesto que debe garantizar el éxito terapéutico no se logra". (Fl. 124, párrafo 4)

Añadiendo además que "El bromuro de tiotropio monohidratado utilizado en las composiciones de acuerdo con la invención, fue micronizado con un molino de chorro de aire (presión de molido: 5,5bar)". (Fl. 124, párrafo 5)

Concluyendo que "Para investigar la estabilidad de los productos micronizados bajo condiciones climáticas más rigurosas, las muestran fueron sujetas a una temperatura de 40°C a una humedad relativa (vapor de agua) de 75% durante 3 días". (Fl. 125 y 126, párrafos último y primero)

Al respecto es preciso reiterar, que en la descripción de la solicitud no existe el desarrollo del problema técnico que ahora señala el solicitante respecto de la estabilidad de las formulaciones y de la importancia del tamaño de partícula del bromuro de tiotropio.

Ahora, si bien es cierto el control del tamaño de partícula del agente activo es una de las variables que se debe controlar en la etapa de preformulación farmacéutica con el fin de asegurar la liberación del agente activo en un tamaño que facilite su disolución

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

en el surfactante pulmonar y posterior absorción por vía alveolar, esta situación es una constante en las ciencias farmacéuticas, tan es así, que constituye parte esencial de las actividades de investigación sobre las propiedades fisicoquímicas de los activos[3], no sólo para el caso del bromuro de tiotropio sino para todos los compuestos susceptibles de administración por vía pulmonar, por lo que lograr la micronización del agente activo no comporta un despliegue de actividad inventiva que configure un verdadero salto en la regla técnica, tampoco lo es la determinación del tamaño requerido para administración pulmonar, toda vez que existe evidencia técnica de que tal efecto técnico fue objeto de estudio desde tiempo atrás y que el tamaño de las partículas debe ser menor a 5µm (Fl. 136 a 139).

Evidentemente, la reducción en el tamaño de las partículas se logra por medio de operaciones unitarias como la molienda, ya que esta técnica permite alcanzar el tamaño requerido para el agente activo. Sin embargo, una cosa es el tamaño requerido del activo y otra diferente el estado sólido de las moléculas de bromuro de tiotropio que puede estar en configuración amorfa o en configuración cristalina.

Para vincular los criterios de estabilidad, tamaño de partícula y cristalinidad del bromuro de tiotropio monohidratado, el solicitante aporta en las tablas 1 y 2 el resultado de las pruebas de estabilidad realizadas sobre muestras de bromuro de tiotropio monohidratado que fueron sometidas previamente a micronización y conservadas a 40°C de temperatura y humedad relativa de 75% durante 3 días (Fl. 125 y 126).

A partir de las reducciones en la cantidad de principio activo presente en las muestras con tamaños promedio de partícula entre: 0,71µm, 1,69µm y 3,54µm el solicitante tabula el porcentaje de activo presente [Q] y determina la reducción para cada tamaño, aproximadamente del 6,64% para el primero, 6,08% para el segundo y 6,08% para el tercero y concluye: "estos datos demuestran que el monohidrato de acuerdo con la invención, después de la micronización y prueba de estabilidad bajo tensión muestra solo un crecimiento menor de partícula. De acuerdo con esto, se prueba que el monohidrato de acuerdo con la invención es estable". (Fl. 126, párrafo 4)

Al respecto es preciso señalar, que con esta prueba solo se está determinando el porcentaje del agente activo que permanece incólume por efecto de la temperatura y la humedad durante 3 días, mediante la determinación de los valores "Q" que precisan la cantidad de partículas que conservan su tamaño, con base en la

[3] "Common to all types of inhalation dosage and delivery systems is the need to generate the optimum respirable dose (particles <5.0µm) of a therapeutic agent. This is an essential criterion in the rational design and selection of delivery system (Atkins et al 1992)".
Genicot B, et al. "Physical properties of particles of ipratropium and clenbuterol generated by equipment suitable for the inhalation of drugs by calves" Research in veterinary Science. 1995, 59, 164-167

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° № 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

distribución de volumen de las mismas, es decir, por debajo de 1,1µm, 2,2µm y 3,1µm.

Pero además, no se debe olvidar que el efecto de la temperatura y la humedad, no solo afecta el tamaño de las partículas, sino que degenera en descomposición del principio activo, aumento en la cantidad de agua absorbida y, por ende, no sólo se evidencia en el estado de agregación de las partículas, por lo que afirmar que la medida en el tamaño de partícula es un indicador absoluto del fenómeno fisicoquímico ocurrido, obvia las consideraciones que se indican por la ICH para las pruebas de estabilidad, en las que realmente se recomienda medir la cantidad de principio activo que permanece en las muestras como indicador de la pérdida de potencia etiquetada.

Con esta prueba solo se está midiendo una propiedad, que no permite concluir si el tiotropio cristalino es fármaco-técnicamente superior con respecto al tiotropio amorfo o a otro ordenamiento cristalino que no sea necesariamente el que presenta unidad de celda monoclínica y dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å que se hubiera usado convencionalmente, por lo que no se puede afirmar que esta prueba es la evidencia fundamental de la superioridad farmacotécnica en el almacenamiento originada por la diferencia en el estado cristalino del agente activo y como consecuencia de la agregación de las partículas.

En las tablas 2 y 4 se presentan los datos para micronizados de bromuro de tiotropio del arte previo, del que no se ha indicado sus características de estado sólido (Fl. 126). Según los datos registrados, el porcentaje de activo presente, determinado por la cantidad de partículas que conservan su tamaño [Q] por debajo de 1,1µm es del 8,41%, y el porcentaje de partículas que conservan su tamaño por debajo de 2,2µm es del 44,43% y por debajo de 3,1µm és del 71,52%. Así, el solicitante concluye que se produce un crecimiento en el tamaño de partícula para la modificación micronizada revelada por el arte previo porque esta sustancia sufre una modificación sustancial en su estado de agregación, sin tener en cuenta, como se dijo en apartes anteriores, que esta modificación puede ser generada por descomposición del principio activo y aumento en la cantidad de agua absorbida, situación que no necesariamente degenera en una disminución en la cantidad de principio activo absorbido por vía pulmonar.

Pero contrario a lo manifestado, el solicitante no ha logrado desvirtuar lo señalado por esta Entidad en el examen de fondo, con respecto a la efectividad de las composiciones del estado del arte, que no precisaban un ordenamiento particular en el estado sólido para garantizar la liberación del agente activo. En efecto, el solicitante logró determinar una propiedad del estado sólido de las moléculas cristalinas que deriva de su menor higroscopicidad; sin embargo, aún cuando el bromuro de tiotropio utilizado por el estado del arte ha absorbido agua, su tamaño de

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

partícula permanece menor a 5µm y así se evidencia a partir de los resultados que acompañan las tablas 3 y 4 (Fl. 127).

Tamaño promedio previo al tratamiento (X)	0,69	1,57	3,22
Tamaño promedio posterior al tratamiento 40°C y 75% HR (X)	1,16	2,37	4,16

En consecuencia, el diseño experimental sobre el que el solicitante fundamenta sus conclusiones, no logra demostrar que aumentar el tamaño de partícula en determinado porcentaje para el bromuro de tiotropio convencionalmente utilizado, como consecuencia del almacenamiento bajo condiciones de temperatura de 40°C y 75% de HR, produce una reducción en la solubilidad y la absorción del agente activo y, por ende, en la efectividad terapéutica de las composiciones tipo suspensión reveladas por el arte previo. Con sus estudios, el solicitante simplemente ha logrado concluir la menor higroscopicidad del bromuro de tiotropio cristalino monohidratado con respecto al bromuro de tiotropio convencional, lo cual no implica una reducción en el efecto terapéutico, ya que su tamaño de partícula aún se mantiene por debajo de 5µm.

Vale la pena señalar, que la identificación de las propiedades del estado sólido de moléculas y su aplicación en la etapa de preformulación farmacéutica constituye ensayos de rutina para un estudioso de las ciencias farmacéuticas y no es una regla general que por efecto de la modificación en el tamaño de partícula superior a 1µm se reduce la efectividad terapéutica de las formulaciones en aerosol de bromuro de tiotropio, de hecho existen estudios que han determinado que las partículas en tamaños inferiores a 1µm no se depositan en el tracto respiratorio, porque se comportan como gases no respiratorios, mientras que aquellas que alcanzan tamaños de 3µm se depositan en el alvéolo pulmonar y las partículas que presentan diámetro entre 5 y 8µm alcanzan el árbol traqueobronquial (Clarke and Pavia 1991)[1].

Por lo tanto, el aumento en el tamaño de partícula que presenta el solicitante en las tablas 3 y 4 para el bromuro de tiotropio ya conocido en el estado de la técnica, no constituye una desventaja, toda vez que de acuerdo con el artículo de referencia los tamaños superiores a 3µm son los más buscados, toda vez que éstos alcanzan niveles más profundos de los pulmones, llegando incluso hasta el alvéolo pulmonar (Fl. 138 y 139 correspondientes a la referencia 1).

Así las cosas, no existe evidencia técnica de un efecto inesperado derivado de la diferencia con respecto al estado del arte y, por el contrario, existe múltiple evidencia

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

de la efectividad de las formulaciones que utilizan el bromuro de tiotropio convencional.

Dado lo anterior, las características técnicas del asunto materia de la presente solicitud, no representan un avance tecnológico sobre el estado de la técnica, y en consecuencia, las reivindicaciones 1 a 7 carecen de nivel inventivo al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, ya que se derivan de manera evidente del estado de la técnica y pueden ser obvias para un experto en la materia.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta que "deseamos expresar nuestro desacuerdo con los argumentos del Examinador, ya que éstos se encuentran dirigidos a reducir la actividad del inventor a un simple y rutinario protocolo que no requiere habilidad inventiva. Consideramos que esto es inadmisible, toda vez que los argumentos y los resultados experimentales presentados en respuesta al oficio No. 754 dejan ver claramente que si bien la presente invención puede estar dirigida a un objetivo común en el campo de la farmacéutica (tamaño de partícula, estabilidad, correcta entrega del medicamento), su solución si presenta un efecto inesperado y es el resultado de una actividad inventiva que debería ser reconocida sin excepciones". (Fl. 149, último párrafo)

Frente a este desacuerdo, es preciso señalar que una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas y con acceso a la bibliografía básica relacionada con el tema de la formulación de sistemas heterodispersos tipo dispersión o suspensión de aerosoles en polvo, sabría que los problemas asociados a su diseño tienen que ver con la aglomeración de las partículas, el apelmazamiento, el aumento en el tamaño de las partículas y la consecuente obstrucción de la válvula que permite la liberación dosificada del activo.

En consecuencia, claramente se evidencia que la materia objeto de estudio analiza un objetivo común al diseño de sistemas de formulación tipo aerosol, cual es el de buscar la estabilidad de las dispersiones y para el que además recurre a las técnicas ampliamente utilizadas en el ámbito farmacotécnico, como es el caso de la adición de agentes dispersantes, a la reducción y control del tamaño de partícula y al control del contenido de humedad del polvo.

Así las cosas, la solución que aporta el solicitante constituye una aplicación en concreto de medios técnicos reconocidos en el campo de los sistemas de administración farmacéuticos de tipo heterodisperso para el caso del compuesto monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio y el efecto técnico conseguido era de esperarse, toda vez que los conocimientos básicos de un preformulador farmacéutico

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

lo orientan a conseguir un tamaño de partícula que oscile entre 5 y 8 µm y a mantener la estructura cristalina del compuesto estable a fin de que no absorba humedad del medio y esto evidentemente se consigue mediante la utilización de configuraciones del estado sólido más estables y menos higroscópicas[4].

De otra parte, el solicitante afirma que "No son los objetivos comunes los que deberían dirigir el estudio de patentabilidad de las solicitudes, sino las soluciones que los inventores dan a éstos". (Fl. 150, párrafo 1) Pues en el presente caso, "el objetivo es proveer un medicamento para inhalación, el cual requiere que la sustancia activa esté presente en pequeños tamaños de partícula (fracción inhalable con un rango menor a 5µm). Este tamaño de partícula se logra moliendo la sustancia activa (micronización) y permite que las propiedades físico-químicas de la modificación cristalina permanezcan estables durante y después del proceso de molienda". (Fl. 150, párrafo 2)

Y que "La presente solicitud provee composiciones que comprenden una modificación específica de bromuro de tiotropio monohidratado que ha demostrado tener un menor crecimiento de partícula que la forma de bromuro de tiotropio conocida en el arte previo. Consecuentemente, la composición de la presente invención posee mayor eficacia con respecto a las composiciones conocidas en el estado del arte". (Fl. 150, párrafo 3)

Al respecto, es preciso indicar que el examen de patentabilidad se fundamentó en consideraciones objetivas reveladas por las publicaciones del estado de la técnica, en las que ya se resolvía el problema técnico asociado al tamaño de partícula mediante la micronización, tal y como se evidencia en la publicación D3.

Ahora bien, en lo concerniente a la configuración de estado sólido del compuesto utilizado para diseñar y desarrollar la formulación es importante resaltar que una persona versada en ciencias farmacéuticas sabría que los ordenamientos cristalinos son menos proclives a la absorción de humedad del medio, precisamente por el

---

[4] Gennaro Alfonso Remington Farmacia Tomo 2. 19ª edición. Editorial Panamericana. Argentina, Páginas 2575 a 2582.
Dispersiones o Suspensiones (aerosoles de polvos). Estos aerosoles son similares a los aerosoles de solución, salvo que los componentes activos están suspendidos dispersos por todo el propelente, o por toda la fase de propelente y solvente. Este sistema es útil para antibióticos, esteroides y otros compuestos difíciles de disolver. Los problemas asociados con la formulación de este sistema son aglomeración, apelmazamiento, aumento del tamaño de partícula y obstrucción de la válvula. También se han empleado surfactantes para dispersar las partículas. La utilización de agentes dispersantes, como trioletato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina y aceite de maíz, son útiles para impedir que las partículas suspendidas se aglomeren. También se debe considerar el tamaño de la partícula, así como el contenido de humedad del polvo. Este se debe mantener entre 100 y 300ppm, o menos según el tipo de producto, y los propelentes y los solventes deben ser secados haciéndolos pasar a través de un agente desecante. El tamaño de las partículas para los inhaladores de dosis medida debe ser de 2 a 8µm con un diámetro mediano de masa de 3 a 6µm.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

hecho de la estabilidad termodinámica de la unidad de celda.

En consecuencia, al combinar dos efectos técnicos reconocidos en el estado del arte, evidentemente se conseguirá un aumento en la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas heterodispersas.

Así, tanto el objetivo común divulgado por el antecedente como la solución aportada no comporta una verdadera actividad inventiva, máxime si se tiene en cuenta que se está basando la actividad inventiva de la formulación en propiedades intrínsecas de la materia como es el caso de la configuración del estado sólido de las moléculas y la reducción del tamaño de partícula, obviando el hecho indiscutible de la anticipación de los elementos esenciales y característicos de las formulaciones a partir del estado del arte.

De otro lado, el solicitante considera que "no nos encontramos de acuerdo con el Examinador cuando afirma que el crecimiento de partícula de la forma de tiotropio conocida en el arte previo se debe a diferencias en la higroscopicidad, ya que no poseemos conocimiento de cualquier justificación científica que soporte esta afirmación". (Fl. 150, párrafo 4)

Sobre la ausencia de bibliografía técnica especializada o de literatura relacionada con la incidencia de la higroscopicidad sobre crecimiento del tamaño de partícula para el caso del agente activo bromuro de tiotropio, esta Superintendencia se permite señalar que la estabilidad química de una sustancia en su estado sólido se relaciona directamente con su capacidad higroscópica y con su cristalinidad. Y, en general, las modificaciones del estado sólido que buscan el paso de sólidos amorfos metaestables a sólidos cristalinos disminuyen la sensibilidad del compuesto a factores externos como la humedad, situación que redunda en el mantenimiento y conservación del tamaño de partícula y en el control de los problemas asociados a la aglomeración de las partículas y al apelmazamiento[5].

Finalmente, el solicitante agrega que "El examinador está pasando por alto un aspecto decisivo: la diferencia en la tendencia al crecimiento de tamaño de partícula se traduce directamente en diferencias en la eficacia terapéutica. De este modo sólo las partículas de tamaño específico pueden ser eficazmente inhaladas por el paciente y el crecimiento de dichas partículas conlleva a que éstas salgan de un rango de tamaño apropiado. La consecuencia es que las partículas de mayor tamaño ya no pueden llegar a los pulmones y dado que éstas deben llegar allí para generar una respuesta terapéutica, el crecimiento de tamaño de partícula lleva directamente a la reducción en la eficacia terapéutica". (Fl. 150, último párrafo)

---

[5] Hickey Anthony J. "Behavior of hygroscopic pharmaceutical aerosols and the influence of hydrophobic additives". Pharmaceutical Research, Vol. 10, No. 1, 1993. Páginas 1 a 7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

1941

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

Y que "dado que las composiciones de la presente invención... generan un menor crecimiento de tamaño de partícula en el tiempo, su eficacia terapéutica se encuentra garantizada, a diferencia de las composiciones del arte previo". (Fl. 151, párrafo 2)

Como se ha indicado, el efecto técnico derivado del control en el crecimiento del tamaño de partícula y sus consecuencias sobre la eficacia terapéutica del producto constituye materia ampliamente reconocida por personas versadas en ciencias farmacéuticas, por lo que el solicitante no puede señalar que en esta situación consiste el efecto inesperado derivado de la combinación de elementos que componen la formulación, toda vez que tanto la composición cuali-cuantitativa de la fórmula como el efecto que se busca con la micronización y con el control del estado sólido de las moléculas de principio activo constituyen una derivación evidente a partir del estado de la técnica.

Por los motivos expuestos y con fundamento en lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del interesado a la notificación de fondo, no cumple con el requisito de nivel inventivo.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN CON HFA QUE CONTIENEN UN ANTICOLINÉRGICO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. & Co. Kg o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los 29 ABR 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),

GIANCARLO MARCENARO JIMÉNEZ

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 – 35
Bogotá D.C.
202068

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

/103

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

180

11

Radicación :	**4-106975- -8-0 Fecha: 2010-04-30 08:25:06**
Trámite :	**11 PATENTEIYII**
Evento :	**379 FASENACIONALII**
Actuación :	**432 COMUNICACTOADM**
Destinatario :	**LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ Folios 1**

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
CARRERA 4 NO. 72 - 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 22797
Fecha : 29/04/2010
Expediente : 4-106975
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Linea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 30 del artículo 3 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 25 de octubre de 2004, bajo el número 04106975 entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN CON HFA QUE CONTIENEN UN ANTICOLINÉRGICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/02898 del 20 de marzo de 2003.

SEGUNDO: Que, efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que, realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que, el solicitante mediante escritos radicados el 27 de mayo de 2008 y el 21 de diciembre de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados, presentando aclaraciones y correcciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con lo prescrito en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que, según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina, se otorgarán patentes "... para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que, las nuevas reivindicaciones 1 a 7 contenidas en los folios 133 y 134 del expediente en estudio, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

1.1 Reivindicaciones

El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con gases portadores adicionales como

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

182

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

propano, butano, pentano, dimetil-éter, $CHClF_2$, CH_2F_2, CF_3CH_3, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino está caracterizado por una celda monoclínica con las dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å. (Reivindicaciones 1 a 7)

1.2 Sustento descriptivo

La invención hace referencia a preparaciones con gas comprimido para aerosoles dosificadores, que contienen formulaciones en suspensión del monohidrato cristalino de bromuro de (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonato, a procedimientos para su preparación y a su empleo para preparar un medicamento en especial para elaborar un medicamento con acción anticolinérgica.

En general, se ha hallado que dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido tras la preparación técnica del bromuro de tiotropio, pueden presentarse distintas modificaciones cristalinas.

2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de marzo de 2002, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud DE 10214263.7. La fecha de prioridad fue tenida en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 170 y 171 del expediente estudiado.

Consultadas las fuentes de información con que cuenta la entidad, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia de solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CA2338753	"Medicinal aerosol formulations"	2000/02/10
D2	WO0007567	"Medizinische aerosolformulierungen"	2000/02/17
D3	WO0178743	"Medical combinations comprising tiotropium and mometasone"	2001/10/25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22791

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho:

> "A objeto de establecer si el requisito de nivel inventivo se encuentra cumplido, será necesario determinar si, a juicio del experto medio, los conocimientos integrantes del estado de la técnica pueden conducir a la invención, es decir, si, con tales conocimientos, él habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de que se trate. Sin embargo, no podrá exigírsele que tenga en cuenta la totalidad de los documentos o de las solicitudes de patentes anteriores que no hayan sido publicadas, o que se publiquen con posterioridad a su examen. La doctrina ha señalado que, "si bien dichas solicitudes se asimilan al estado de la técnica para enjuiciar la novedad, esta asimilación no debe llevarse a cabo para apreciar el nivel inventivo" (FERNÁNDEZ NOVOA, Carlos; GÓMEZ SEGADE, José Antonio: "La modernización del Derecho Español de patentes". Editorial Montecorvo S.A., Madrid, p. 87). El Tribunal ha manifestado sobre el particular que "uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las anterioridades existentes dentro de aquélla, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención". Proceso Nº 12-IP-98, PATENTE DE INVENCION: "COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULASA", publicado en la Gaceta Oficial Nº 428, del 16 de abril de 1999).
>
> (...)
>
> No tendrá nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado de otro que forme parte del estado de la técnica. Tampoco lo tendrá la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto"[1].

1 Proceso 41-IP-2006

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

Y continúa aclarando el Tribunal:

> "Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.
>
> Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda."
>
> En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.
>
> Este Tribunal, al respecto, manifiesta que "Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (nø obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...) Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R.3S)-3-TERT- BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13–ILO""[2].

Teniendo en cuenta lo anteriormente transcrito, y considerando los documentos encontrados en el estado de la técnica, las reivindicaciones presentadas carecen de nivel inventivo, por las razones que se exponen a continuación:

3.1 La solicitud

Se reivindican suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con gases portadores adicionales como propano, butano, pentano, dimetil-éter, $CHClF_2$, CH_2F_2, CF_3CH_3, isobutano, isopentano y neopentano, donde el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino está caracterizado por una celda monoclínica con las dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.

2 Proceso 83-IP-2009

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

3.2 El estado de la técnica

D1 revela formulaciones que contienen un líquido propelente conformado por una mezcla de gases de tipo hidrofluoroalcanos de fórmulas C_xH_yFz en la cual $_x$ es un número de 1 a 3 y $_y$ y $_z$ son mayores o iguales a 1 y $_y+_z=2_x+2$. La mezcla propelente contiene un 40% en peso de un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (mejor conocido como HFA134a) y monóxido de dinitrógeno. Adicionalmente contiene un sistema cosolvente formado por: agua, etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, propano, butano, isobutano, pentano, dimetil-éter o dietil-éter. Dentro de las sustancias que pueden ser susceptibles de formularse en el sistema se encuentran tiotropio, salbutamol y formoterol, entre otras.

Por su parte, D2 hace referencia a formulaciones medicinales en aerosol de tiotropio o sus sales farmacéuticas en las cuales se utiliza como gas propelente 1,1,1,2-tetrafluoroetano y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano mejor conocidos como HFA134a y HFA 227. Las composiciones pueden contener cosolventes como etanol, glicerina, propilenglicol y/o dietil-éter.

Mientras que D3 divulga combinaciones medicamentosas que contienen tiotropio y mometasona, dentro de las formulaciones se encuentran suspensiones para nebulización y aerosoles nasales que cuentan con la siguiente composición:

C. Suspensión para nebulización		**D. Solución acuosa para aerosol**	
	Cantidad (mg)		Cantidad (mg)
Bromuro de tiotropio (micronizado)	0.018	Bromuro de tiotropio (micronizado)	0.018
Mometasona furoato (micronizada)	0.40	Mometasona furoato (micronizada)	0.10
Polisorbato 20	0.14	Dextrosa anhidra	5.00
Monolaurato de sorbitán	0.018	Celulosa microcristalina y CMC sódica	1.50
Fosfato monosódico dihidratado	18.80	Fenil-etil-alcohol	0.25
Fosfato sódico dibásico anhidro	3.50	Solución de cloruro de benzalconio	0.04peso/vol
Cloruro de sodio	9.60	Polisorbato 80	0.005
Agua para inyección	Csp 2.00mL	Agua purificada	Csp 100

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

186

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

En consecuencia, al evaluar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas a la luz del estado de la técnica, se encuentran las siguientes diferencias técnicas:

Materia Reivindicada	**D1**	**D2**	**D3**
Suspensiones	Suspensión líquida para aerosol	Formulaciones en aerosol	Suspensión para nebulización
Monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio celda monoclínica de dimensiones: a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å.	Tiotropio	Tiotropio	Bromuro de Tiotropio micronizado y Mometasona
Gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a	Líquido propelente presurizado formado por los gases HFA134a y monóxido de dinitrógeno	HFA134a y HFA 227	
Eventualmente otros gases como: propano, butano, pentano, dimetil-éter, CHClF2, CH2F2, CF3CH3, isobutano, isopentano y neopentano	Propano Butano Isobutano Pentano, Dimetil-éter Dietil-éter	Dietil-éter.	
Cláusulas 3 a 7: Coadyuvantes como: Tensioactivos Antioxidantes Saborizantes	Agua Etanol Propanol, Etilenglicol Propilenglicol, glicerol.	Etanol Glicerina Propilenglicol	Polisorbato 20 Monolaurato de sorbitán Fosfato monosódico dihidratado Fosfato sódico dibásico anhidro Cloruro de sodio Agua para inyección

Con respecto a D1 y D2, la diferencia existente con la solicitud estriba en que el tiotropio utilizado en estas formulaciones no presenta características cristalinas ni se aplica en la forma de la sal de bromuro.

Con respecto a D3, la diferencia estriba en que la anterioridad revela un sistema tipo suspensión para nebulización que no utiliza gases portadores, sin mencionar las características de cristalinidad de la sal de tiotropio.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

3.3 Sobre el problema técnico

El problema técnico planteado en la presente solicitud es la necesidad de encontrar preparaciones con gas comprimido para aerosoles dosificadores en sistema tipo suspensión que contienen monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio.

El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico eficaz para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cual se administra pro vía nasal mediante sistemas para inhalación, por lo que el objetivo de la invención es proveer una alternativa terapéutica en la forma composiciones tipo aerosol dosificadas con un gas portador tipo HFA que contengan el agente activo en su estado cristalino y en la forma de sal de bromuro.

3.4 Efecto Técnico

En el capítulo descriptivo de la solicitud no se mencionan efectos inesperados derivados de la modificación del estado sólido del agente activo. Aunque el solicitante manifieste que "El bromuro de tiotropio debe ser suministrado vía inhalación. Esto requiere que la sustancia activa esté en partículas de menor tamaño (fracción inhalable con rango en micrones, menor a 5µm). Este tamaño se logra a través de un proceso de molido (es decir, micronización). Como el bromuro de tiotropio debe ser administrado vía inhalación, las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina deben permanecer estables durante y después del proceso de molido. De lo contrario, la administración reproducible del compuesto que debe garantizar el éxito terapéutico no se logra". (Fl. 124, párrafo 4)

Añadiendo además que "El bromuro de tiotropio monohidratado utilizado en las composiciones de acuerdo con la invención, fue micronizado con un molino de chorro de aire (presión de molido: 5,5bar)". (Fl. 124, párrafo 5)

Concluyendo que "Para investigar la estabilidad de los productos micronizados bajo condiciones climáticas más rigurosas, las muestran fueron sujetas a una temperatura de 40°C a una humedad relativa (vapor de agua) de 75% durante 3 días". (Fl. 125 y 126, párrafos último y primero)

Al respecto es preciso reiterar, que en la descripción de la solicitud no existe el desarrollo del problema técnico que ahora señala el solicitante respecto de la estabilidad de las formulaciones y de la importancia del tamaño de partícula del bromuro de tiotropio.

Ahora, si bien es cierto el control del tamaño de partícula del agente activo es una de las variables que se debe controlar en la etapa de preformulación farmacéutica con el fin de asegurar la liberación del agente activo en un tamaño que facilite su disolución

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

en el surfactante pulmonar y posterior absorción por vía alveolar, esta situación es una constante en las ciencias farmacéuticas, tan es así, que constituye parte esencial de las actividades de investigación sobre las propiedades fisicoquímicas de los activos[3], no sólo para el caso del bromuro de tiotropio sino para todos los compuestos susceptibles de administración por vía pulmonar, por lo que lograr la micronización del agente activo no comporta un despliegue de actividad inventiva que configure un verdadero salto en la regla técnica, tampoco lo es la determinación del tamaño requerido para administración pulmonar, toda vez que existe evidencia técnica de que tal efecto técnico fue objeto de estudio desde tiempo atrás y que el tamaño de las partículas debe ser menor a 5µm (Fl. 136 a 139).

Evidentemente, la reducción en el tamaño de las partículas se logra por medio de operaciones unitarias como la molienda, ya que esta técnica permite alcanzar el tamaño requerido para el agente activo. Sin embargo, una cosa es el tamaño requerido del activo y otra diferente el estado sólido de las moléculas de bromuro de tiotropio que puede estar en configuración amorfa o en configuración cristalina.

Para vincular los criterios de estabilidad, tamaño de partícula y cristalinidad del bromuro de tiotropio monohidratado, el solicitante aporta en las tablas 1 y 2 el resultado de las pruebas de estabilidad realizadas sobre muestras de bromuro de tiotropio monohidratado que fueron sometidas previamente a micronización y conservadas a 40°C de temperatura y humedad relativa de 75% durante 3 días (Fl. 125 y 126).

A partir de las reducciones en la cantidad de principio activo presente en las muestras con tamaños promedio de partícula entre: 0,71µm, 1,69µm y 3,54µm el solicitante tabula el porcentaje de activo presente [Q] y determina la reducción para cada tamaño, aproximadamente del 6,64% para el primero, 6,08% para el segundo y 6,08% para el tercero y concluye: "estos datos demuestran que el monohidrato de acuerdo con la invención, después de la micronización y prueba de estabilidad bajo tensión muestra solo un crecimiento menor de partícula. De acuerdo con esto, se prueba que el monohidrato de acuerdo con la invención es estable". (Fl. 126, párrafo 4)

Al respecto es preciso señalar, que con esta prueba solo se está determinando el porcentaje del agente activo que permanece incólume por efecto de la temperatura y la humedad durante 3 días, mediante la determinación de los valores "Q" que precisan la cantidad de partículas que conservan su tamaño, con base en la

[3] "Common to all types of inhalation dosage and delivery systems is the need to generate the optimum respirable dose (particles <5.0µm) of a therapeutic agent. This is an essential criterion in the rational design and selection of delivery system (Atkins et al 1992)".
Genicot B, et al. "Physical properties of particles of ipratropium and clenbuterol generated by equipment suitable for the inhalation of drugs by calves" Research in veterinary Science. 1995, 59, 164-167

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° № 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

distribución de volumen de las mismas, es decir, por debajo de 1,1µm, 2,2µm y 3,1µm.

Pero además, no se debe olvidar que el efecto de la temperatura y la humedad, no solo afecta el tamaño de las partículas, sino que degenera en descomposición del principio activo, aumento en la cantidad de agua absorbida y, por ende, no sólo se evidencia en el estado de agregación de las partículas, por lo que afirmar que la medida en el tamaño de partícula es un indicador absoluto del fenómeno fisicoquímico ocurrido, obvia las consideraciones que se indican por la ICH para las pruebas de estabilidad, en las que realmente se recomienda medir la cantidad de principio activo que permanece en las muestras como indicador de la pérdida de potencia etiquetada.

Con esta prueba solo se está midiendo una propiedad, que no permite concluir si el tiotropio cristalino es fármaco-técnicamente superior con respecto al tiotropio amorfo o a otro ordenamiento cristalino que no sea necesariamente el que presenta unidad de celda monoclínica y dimensiones a= 18,0774Å, b= 11,9711Å, β=102,691Å y V= 2096,96Å que se hubiera usado convencionalmente, por lo que no se puede afirmar que esta prueba es la evidencia fundamental de la superioridad farmacotécnica en el almacenamiento originada por la diferencia en el estado cristalino del agente activo y como consecuencia de la agregación de las partículas.

En las tablas 2 y 4 se presentan los datos para micronizados de bromuro de tiotropio del arte previo, del que no se ha indicado sus características de estado sólido (Fl. 126). Según los datos registrados, el porcentaje de activo presente, determinado por la cantidad de partículas que conservan su tamaño [Q] por debajo de 1,1µm es del 8,41%, y el porcentaje de partículas que conservan su tamaño por debajo de 2,2µm es del 44,43% y por debajo de 3,1µm és del 71,52%. Así, el solicitante concluye que se produce un crecimiento en el tamaño de partícula para la modificación micronizada revelada por el arte previo porque esta sustancia sufre una modificación sustancial en su estado de agregación, sin tener en cuenta, como se dijo en apartes anteriores, que esta modificación puede ser generada por descomposición del principio activo y aumento en la cantidad de agua absorbida, situación que no necesariamente degenera en una disminución en la cantidad de principio activo absorbido por vía pulmonar.

Pero contrario a lo manifestado, el solicitante no ha logrado desvirtuar lo señalado por esta Entidad en el examen de fondo, con respecto a la efectividad de las composiciones del estado del arte, que no precisaban un ordenamiento particular en el estado sólido para garantizar la liberación del agente activo. En efecto, el solicitante logró determinar una propiedad del estado sólido de las moléculas cristalinas que deriva de su menor higroscopicidad; sin embargo, aún cuando el bromuro de tiotropio utilizado por el estado del arte ha absorbido agua, su tamaño de

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

partícula permanece menor a 5µm y así se evidencia a partir de los resultados que acompañan las tablas 3 y 4 (Fl. 127).

Tamaño promedio previo al tratamiento (X)	0,69	1,57	3,22
Tamaño promedio posterior al tratamiento 40°C y 75% HR (X)	1,16	2,37	4,16

En consecuencia, el diseño experimental sobre el que el solicitante fundamenta sus conclusiones, no logra demostrar que aumentar el tamaño de partícula en determinado porcentaje para el bromuro de tiotropio convencionalmente utilizado, como consecuencia del almacenamiento bajo condiciones de temperatura de 40°C y 75% de HR, produce una reducción en la solubilidad y la absorción del agente activo y, por ende, en la efectividad terapéutica de las composiciones tipo suspensión reveladas por el arte previo. Con sus estudios, el solicitante simplemente ha logrado concluir la menor higroscopicidad del bromuro de tiotropio cristalino monohidratado con respecto al bromuro de tiotropio convencional, lo cual no implica una reducción en el efecto terapéutico, ya que su tamaño de partícula aún se mantiene por debajo de 5µm.

Vale la pena señalar, que la identificación de las propiedades del estado sólido de moléculas y su aplicación en la etapa de preformulación farmacéutica constituye ensayos de rutina para un estudioso de las ciencias farmacéuticas y no es una regla general que por efecto de la modificación en el tamaño de partícula superior a 1µm se reduce la efectividad terapéutica de las formulaciones en aerosol de bromuro de tiotropio, de hecho existen estudios que han determinado que las partículas en tamaños inferiores a 1µm no se depositan en el tracto respiratorio, porque se comportan como gases no respiratorios, mientras que aquellas que alcanzan tamaños de 3µm se depositan en el alvéolo pulmonar y las partículas que presentan diámetro entre 5 y 8µm alcanzan el árbol traqueobronquial (Clarke and Pavia 1991)[1].

Por lo tanto, el aumento en el tamaño de partícula que presenta el solicitante en las tablas 3 y 4 para el bromuro de tiotropio ya conocido en el estado de la técnica, no constituye una desventaja, toda vez que de acuerdo con el artículo de referencia los tamaños superiores a 3µm son los más buscados, toda vez que éstos alcanzan niveles más profundos de los pulmones, llegando incluso hasta el alvéolo pulmonar (Fl. 138 y 139 correspondientes a la referencia 1).

Así las cosas, no existe evidencia técnica de un efecto inesperado derivado de la diferencia con respecto al estado del arte y, por el contrario, existe múltiple evidencia

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

de la efectividad de las formulaciones que utilizan el bromuro de tiotropio convencional.

Dado lo anterior, las características técnicas del asunto materia de la presente solicitud, no representan un avance tecnológico sobre el estado de la técnica, y en consecuencia, las reivindicaciones 1 a 7 carecen de nivel inventivo al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, ya que se derivan de manera evidente del estado de la técnica y pueden ser obvias para un experto en la materia.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta que "deseamos expresar nuestro desacuerdo con los argumentos del Examinador, ya que éstos se encuentran dirigidos a reducir la actividad del inventor a un simple y rutinario protocolo que no requiere habilidad inventiva. Consideramos que esto es inadmisible, toda vez que los argumentos y los resultados experimentales presentados en respuesta al oficio No. 754 dejan ver claramente que si bien la presente invención puede estar dirigida a un objetivo común en el campo de la farmacéutica (tamaño de partícula, estabilidad, correcta entrega del medicamento), su solución si presenta un efecto inesperado y es el resultado de una actividad inventiva que debería ser reconocida sin excepciones". (Fl. 149, último párrafo)

Frente a este desacuerdo, es preciso señalar que una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas y con acceso a la bibliografía básica relacionada con el tema de la formulación de sistemas heterodispersos tipo dispersión o suspensión de aerosoles en polvo, sabría que los problemas asociados a su diseño tienen que ver con la aglomeración de las partículas, el apelmazamiento, el aumento en el tamaño de las partículas y la consecuente obstrucción de la válvula que permite la liberación dosificada del activo.

En consecuencia, claramente se evidencia que la materia objeto de estudio analiza un objetivo común al diseño de sistemas de formulación tipo aerosol, cual es el de buscar la estabilidad de las dispersiones y para el que además recurre a las técnicas ampliamente utilizadas en el ámbito farmacotécnico, como es el caso de la adición de agentes dispersantes, a la reducción y control del tamaño de partícula y al control del contenido de humedad del polvo.

Así las cosas, la solución que aporta el solicitante constituye una aplicación en concreto de medios técnicos reconocidos en el campo de los sistemas de administración farmacéuticos de tipo heterodisperso para el caso del compuesto monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio y el efecto técnico conseguido era de esperarse, toda vez que los conocimientos básicos de un preformulador farmacéutico

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

lo orientan a conseguir un tamaño de partícula que oscile entre 5 y 8 µm y a mantener la estructura cristalina del compuesto estable a fin de que no absorba humedad del medio y esto evidentemente se consigue mediante la utilización de configuraciones del estado sólido más estables y menos higroscópicas[4].

De otra parte, el solicitante afirma que "No son los objetivos comunes los que deberían dirigir el estudio de patentabilidad de las solicitudes, sino las soluciones que los inventores dan a éstos". (Fl. 150, párrafo 1) Pues en el presente caso, "el objetivo es proveer un medicamento para inhalación, el cual requiere que la sustancia activa esté presente en pequeños tamaños de partícula (fracción inhalable con un rango menor a 5µm). Este tamaño de partícula se logra moliendo la sustancia activa (micronización) y permite que las propiedades físico-químicas de la modificación cristalina permanezcan estables durante y después del proceso de molienda". (Fl. 150, párrafo 2)

Y que "La presente solicitud provee composiciones que comprenden una modificación específica de bromuro de tiotropio monohidratado que ha demostrado tener un menor crecimiento de partícula que la forma de bromuro de tiotropio conocida en el arte previo. Consecuentemente, la composición de la presente invención posee mayor eficacia con respecto a las composiciones conocidas en el estado del arte". (Fl. 150, párrafo 3)

Al respecto, es preciso indicar que el examen de patentabilidad se fundamentó en consideraciones objetivas reveladas por las publicaciones del estado de la técnica, en las que ya se resolvía el problema técnico asociado al tamaño de partícula mediante la micronización, tal y como se evidencia en la publicación D3.

Ahora bien, en lo concerniente a la configuración de estado sólido del compuesto utilizado para diseñar y desarrollar la formulación es importante resaltar que una persona versada en ciencias farmacéuticas sabría que los ordenamientos cristalinos son menos proclives a la absorción de humedad del medio, precisamente por el

---

[4] Gennaro Alfonso Remington Farmacia Tomo 2. 19ª edición. Editorial Panamericana. Argentina, Páginas 2575 a 2582.
Dispersiones o Suspensiones (aerosoles de polvos). Estos aerosoles son similares a los aerosoles de solución, salvo que los componentes activos están suspendidos dispersos por todo el propelente, o por toda la fase de propelente y solvente. Este sistema es útil para antibióticos, esteroides y otros compuestos difíciles de disolver. Los problemas asociados con la formulación de este sistema son aglomeración, apelmazamiento, aumento del tamaño de partícula y obstrucción de la válvula. También se han empleado surfactantes para dispersar las partículas. La utilización de agentes dispersantes, como trioletato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina y aceite de maíz, son útiles para impedir que las partículas suspendidas se aglomeren. También se debe considerar el tamaño de la partícula, así como el contenido de humedad del polvo. Este se debe mantener entre 100 y 300ppm, o menos según el tipo de producto, y los propelentes y los solventes deben ser secados haciéndolos pasar a través de un agente desecante. El tamaño de las partículas para los inhaladores de dosis medida debe ser de 2 a 8µm con un diámetro mediano de masa de 3 a 6µm.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

hecho de la estabilidad termodinámica de la unidad de celda.

En consecuencia, al combinar dos efectos técnicos reconocidos en el estado del arte, evidentemente se conseguirá un aumento en la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas heterodispersas.

Así, tanto el objetivo común divulgado por el antecedente como la solución aportada no comporta una verdadera actividad inventiva, máxime si se tiene en cuenta que se está basando la actividad inventiva de la formulación en propiedades intrínsecas de la materia como es el caso de la configuración del estado sólido de las moléculas y la reducción del tamaño de partícula, obviando el hecho indiscutible de la anticipación de los elementos esenciales y característicos de las formulaciones a partir del estado del arte.

De otro lado, el solicitante considera que "no nos encontramos de acuerdo con el Examinador cuando afirma que el crecimiento de partícula de la forma de tiotropio conocida en el arte previo se debe a diferencias en la higroscopicidad, ya que no poseemos conocimiento de cualquier justificación científica que soporte esta afirmación". (Fl. 150, párrafo 4)

Sobre la ausencia de bibliografía técnica especializada o de literatura relacionada con la incidencia de la higroscopicidad sobre crecimiento del tamaño de partícula para el caso del agente activo bromuro de tiotropio, esta Superintendencia se permite señalar que la estabilidad química de una sustancia en su estado sólido se relaciona directamente con su capacidad higroscópica y con su cristalinidad. Y, en general, las modificaciones del estado sólido que buscan el paso de sólidos amorfos metaestables a sólidos cristalinos disminuyen la sensibilidad del compuesto a factores externos como la humedad, situación que redunda en el mantenimiento y conservación del tamaño de partícula y en el control de los problemas asociados a la aglomeración de las partículas y al apelmazamiento[5].

Finalmente, el solicitante agrega que "El examinador está pasando por alto un aspecto decisivo: la diferencia en la tendencia al crecimiento de tamaño de partícula se traduce directamente en diferencias en la eficacia terapéutica. De este modo sólo las partículas de tamaño específico pueden ser eficazmente inhaladas por el paciente y el crecimiento de dichas partículas conlleva a que éstas salgan de un rango de tamaño apropiado. La consecuencia es que las partículas de mayor tamaño ya no pueden llegar a los pulmones y dado que éstas deben llegar allí para generar una respuesta terapéutica, el crecimiento de tamaño de partícula lleva directamente a la reducción en la eficacia terapéutica". (Fl. 150, último párrafo)

[5] Hickey Anthony J. "Behavior of hygroscopic pharmaceutical aerosols and the influence of hydrophobic additives". Pharmaceutical Research, Vol. 10, No. 1, 1993. Páginas 1 a 7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 22797
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 106975

Y que "dado que las composiciones de la presente invención... generan un menor crecimiento de tamaño de partícula en el tiempo, su eficacia terapéutica se encuentra garantizada, a diferencia de las composiciones del arte previo". (Fl. 151, párrafo 2)

Como se ha indicado, el efecto técnico derivado del control en el crecimiento del tamaño de partícula y sus consecuencias sobre la eficacia terapéutica del producto constituye materia ampliamente reconocida por personas versadas en ciencias farmacéuticas, por lo que el solicitante no puede señalar que en esta situación consiste el efecto inesperado derivado de la combinación de elementos que componen la formulación, toda vez que tanto la composición cuali-cuantitativa de la fórmula como el efecto que se busca con la micronización y con el control del estado sólido de las moléculas de principio activo constituyen una derivación evidente a partir del estado de la técnica.

Por los motivos expuestos y con fundamento en lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del interesado a la notificación de fondo, no cumple con el requisito de nivel inventivo.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN CON HFA QUE CONTIENEN UN ANTICOLINÉRGICO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. & Co. Kg o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los 29 ABR 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),

GIANCARLO MARCENARO JIMÉNEZ

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 – 35
Bogotá D.C.
202068

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia