

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 N  
BOGOTÁ 8, C

168 173  
Teléfono: (57-1) 347 3611  
Teléfono: (57-1) 347 3650  
814  
660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-110423-00008-0000

Fecha: 2010-07-06 16:32:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEYII Eje: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Señora Directora  
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Trámite : 011  
Evento : 379  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04110423  
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES EN POLVO  
DE UNA SAL DE TIOTROPIO ADECUADAS PARA INHALACIÓN  
Y MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LAS MISMAS**  
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG  
Clase : A61K 009/014, A61K 009/072, A61K 031/046  
Fecha solicitud: Noviembre 03 de 2004

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. 4820 notificado por fijación en lista del 09 de abril de 2010.

2. Mediante oficio No. 4820 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

## 2.1 Reivindicaciones

Menciona el Examinador que las reivindicaciones 6 a 8 no son claras por cuanto se caracteriza una preparación en polvo obtenible por un proceso, más no por sus características técnicas.

# CAVELIER

ABOGADOS

## 2.2 Novedad

De acuerdo con el Examinador, el documento D1: CO 02-045199 afecta la novedad de la presente solicitud. Afirma el Examinador que las características esenciales del producto definido en las reivindicaciones 6 a 8 están contenidas en dicha anterioridad.

## 2.3 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requisito se citaron las anterioridades D2: WO 99/34778 y D3: ES 2052125. Afirma el Examinador que el experto en la materia, en vista del arte previo en su totalidad, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo utilizar dentro del método de D2 el bromuro de tiotropio divulgado en D3, adicionalmente aplicando las técnicas de cristalización y recristalización.

## 3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

### 3.1 Modificación de una 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 pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Así, con el ánimo de presentar mejor la reivindicación 6 relacionada con la preparación en polvo, se ha unificado con el contenido de la reivindicación 7, de manera que se define una preparación en polvo (producto) que contiene el bromuro de tiotropio obtenido con el método reivindicado, caracterizada porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales ó mezclas de estos excipientes unos con otros (posibles elementos que la componen).

En línea con lo anterior, la anterior reivindicación 8 corresponde ahora a la nueva reivindicación 7, la cual define con mayor detalle los excipientes fisiológicamente aceptables de la preparación en polvo de la reivindicación 6.

Consideramos que la modificación introducida permite aclarar que la materia objeto de estas reivindicaciones es un producto y que el mismo se encuentra caracterizado por sus posibles componentes.

### 3.2 Argumentos a favor de la novedad de la invención

Siguiendo los lineamientos de la Decisión 486 se establece que una invención es considerada novedosa si provee por lo menos una diferencia técnica con respecto al estado del arte más cercano.

En relación con la objeción de novedad formulada por el Examinador, deseamos nuevamente expresar nuestro desacuerdo con la conclusión y consideraciones de la misma, toda vez que se está ignorando el hecho que D1 revela formulaciones en polvo específicas las cuales están caracterizadas por contener una mezcla de excipientes generada de manera deliberada de porciones finas y gruesas de excipientes. En particular, el documento D1 reivindica:

- Un polvo inhalable que comprende de 0,04% a 0,8% de triotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque el excipiente consiste de una mezcla de un excipiente más grueso con un tamaño de partícula entre 15 y 80  $\mu\text{m}$  y un excipiente más fino con un tamaño de partícula entre 1 y 9  $\mu\text{m}$ , la proporción del excipiente más fino constituye del 1 al 20% de la cantidad total de excipiente.

Por su parte el método de producción de dicha mezcla es:

- mezclar las fracciones más gruesas de excipiente con las fracciones más finas de excipiente para obtener una mezcla de excipiente; y
- mezclar los excipientes con el tiotropio

Así, la mezcla de excipientes de D1 se obtiene por la adición específica de una cantidad de excipientes finos y gruesos.

DA 176

Ahora bien, la formulación de la presente solicitud no conlleva a formulaciones como las reivindicadas por D1, ni siquiera se hace referencia a un paso de mezcla. Por lo tanto la anterioridad D1 no constituye una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud.

### **3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención**

Señala el Artículo 18 de la Decisión 486 que una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos del Manual Andino de Patentes y de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de la objeción formulada, con base en la siguiente información:

Las composiciones de la presente solicitud contienen el monohidrato cristalino de tiotropio. Esta forma cristalina posee propiedades únicas sorprendentes sobre las formas de tiotropio conocidas en el arte previo, tal como fue demostrado con las pruebas experimentales incluidas en respuesta al oficio No. 9221.

# CAVELIER

## ABOGADOS

Teniendo en cuenta que las composiciones de acuerdo con la invención contienen un componente inventivo, la composición como tal resulta no obvia frente al arte previo.

El mismo Examinador afirma que los datos experimentales demuestran que la forma cristalina de la presente solicitud posee mayor estabilidad sobre la forma cristalina de D3, pero afirma que no es un resultado inesperado por cuanto es un problema ya resuelto en el estado del arte.

A este respecto manifestamos que nos apartamos de la opinión del Examinador por cuanto, si bien una tendencia natural en el campo de la química farmacéutica radica en la obtención de compuestos más estables, el hecho de que se encuentre una forma cristalina más estable es decir, **que ofrece una mejora frente al arte previo** por sí sola tiene nivel inventivo y se está hablando entonces de una formulación más estable. El mismo Manual Andino de Patentes señala que una mejora sustancial de la invención con respecto al arte previo le confiere nivel inventivo.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera combinación de enseñanzas del arte previo, como afirma el Examinador. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual.

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

### 6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7  
reivindicaciones

# CAVELIER

ABOGADOS

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Sustitución de poder a mi favor otorgada por el Doctor Emilio Ferrero.

Señora Directora,

*Luz Clemencia de Páez*  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-13736-841-045-2

JMS\JMS\ID-173813\WPC13736

No. M-2010-173813\JMS

179

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                     | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>               | <b>Nombre:</b> BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG<br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.<br><b>Dirección:</b> Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania<br><b>Domicilio:</b> Ingelheim am Rhein, Alemania<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 249 40 70<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a>                                                                                                                                                                      | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: _____                                                         |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE O APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª. No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11<br><b>Fax:</b> 211 86 50<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a><br><b>Domicilio:</b> Bogotá, Colombia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u> |
| <b>4</b>                                     | <b>Número de expediente:</b> <u>04.110.423</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>5</b>                                     | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>6</b>                                     | <b>Comprobante de pago No.</b> _____ <b>Fecha:</b> _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>7</b>                                     | <b>Anexos</b><br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.<br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input checked="" type="checkbox"/> Copia auténtica de la Sustitución del poder otorgada por el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de la presente solicitud de Patente. |                                                                                                                                                                                                                             |

175 180

|     |         |                       |        |                                          |
|-----|---------|-----------------------|--------|------------------------------------------|
| 8   | NOMBRE: | LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ | FIRMA: | <i>Luz Clemencia de Páez</i>             |
|     |         |                       |        | C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555 |
| JMS |         |                       |        |                                          |

176  
181

# CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

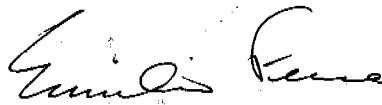
Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

Poder conferido el : 21/03/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

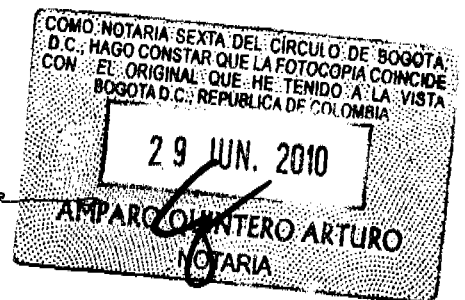
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén



Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

9

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C.  
22 OCT 2009  
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,  
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE  
BOGOTÁ, D.C.  
Comparecido(aron)  
*Luz Clemencia*  
*Guerra de Pared*  
*Emilio F. Pardo W. H. H. H.*  
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.  
*C.C. 438.019.784.719.29*  
*C.C. 35.456.344.784.3555*  
( declaro(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)  
an al presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es claro.  
En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio F. Pardo W. H. H. H.*  
*Luz Clemencia Guerra de Pared*

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ  
QUE SE HA VERIFICADO QUE LA COPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE SE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA  
29 JUN. 2010  
AMPARO QUINTERO ARTURO  
INSTA



## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque bromuro de tiotropio monohidrato cristalino con celda monolítica simple de dimensiones  $a = 18,0774 \text{ \AA}$ ,  $b = 11,9711 \text{ \AA}$ ,  $c = 9,9321 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102,691^\circ$ ,  $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$  y un excipiente fisiológicamente aceptable se suspenden en un agente de suspensión, en el que la sal de tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable son esencialmente insolubles y caracterizado además porque después se retira el agente de suspensión.

2. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación en polvo contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 2%.

3. El método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el agente de suspensión se selecciona del grupo consistente en alcanos, alcoholes, cetonas, mezclas de alcanos con alcoholes y mezclas de alcanos con cetonas.

4. El método según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas adición de una primera parte del agente de suspensión a la sal de tiotropio, mezcla, y

opcionalmente, tratamiento sónico de la suspensión así obtenida, adición del excipiente fisiológicamente estable, adición de otra parte del agente de suspensión, mezcla y, opcionalmente, tratamiento sónico de la suspensión así obtenida, retirada del agente de suspensión y secado del residuo así obtenido.

5. El método según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la relación polvo/líquido de la suspensión está en un intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 2g/ml.

6. Una preparación en polvo que contiene tiotropio obtenible según el método acorde con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales ó mezclas de estos excipientes unos con otros.

7. Las preparaciones en polvo según la reivindicación 6, caracterizadas porque el excipiente fisiológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en glucosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrano, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro sódico, carbonato cálcico y mezclas de estos excipientes unos con otros.

sustancias auxiliares y la de la sustancia activa se efectúan en 46 y 45 capas respectivamente (tolerancia:  $\pm 9$  capas).

Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar todavía dos veces más a través de un granulador con tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

### Ejemplo 2

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (inhalatas) que tienen la siguiente composición:

|    |                                       |                |
|----|---------------------------------------|----------------|
|    | Monohidrato de bromuro de tiotropio:  | 0,0225 mg      |
|    | Monohidrato de lactosa (200M):        | 5,2025 mg      |
|    | Monohidrato de lactosa (de 5 $\mu$ m) | 0,2750 mg      |
| 15 | <u>Cápsulas de gelatina dura:</u>     | <u>49,0 mg</u> |
|    | Total:                                | 54,5 mg        |

### Ejemplo 3

Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

|    |                                       |                |
|----|---------------------------------------|----------------|
| 20 | Monohidrato de bromuro de tiotropio:  | 0,0225 mg      |
|    | Monohidrato de lactosa (200M):        | 4,9275 mg      |
|    | Monohidrato de lactosa (de 5 $\mu$ m) | 0,5500 mg      |
|    | <u>Cápsulas de gelatina dura:</u>     | <u>49,0 mg</u> |
| 25 | Total:                                | 54,5 mg        |

El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

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

**Radicación No. 04110423**

**Clasificación Internacional (IPC): A61K31/505, C07D495/04, A61P15/08.**

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**Documentos estudiados**

Descripción: Folios: 54 a 66 (como se radico inicialmente).  
Folios: 141 a 152 Modificado.

Reivindicaciones: Folios: 67 a 68 (como se radicó inicialmente)  
Folios: 153 a 154 Primera Modificación.  
Folio : 177 Segunda Modificación.

Prioridad: Folio : 1 (04-04-2002, EP02007634.5).

Respuesta del solicitante Folios: 129 a 139. Primera respuesta.  
Folios: 168 a 173 Segunda respuesta

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio del folio 177.

**Objeto de la invención**

- Título de la solicitud: Formulaciones en polvo de una sal de tiotropio adecuadas para inhalación y método para la preparación de las mismas.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en preparar un polvo inhalable que contiene tiotropio .

Reivindicaciones 1- 5 : Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable caracterizado porque :

-El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino y un excipiente fisiológicamente aceptable se suspenden en un agente de suspensión, en el que la sal de tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable son esencialmente insolubles.

- Se retira el agente de suspensión.

Reivindicaciones 6-7 : Una preparación en polvo que contiene tiotropio obtenible del método de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en monosacáridos , disacáridos , -oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes uno con otros.

Expediente 2004 110423. Negación.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un método para preparar una formulación inhalable en polvo de tiotropio que se homogénea y estable.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método donde se suspenden la sal de tiotropio y el excipiente, en un agente suspensor con la posterior remoción de este.

**De la solicitud de Patente**

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 6-8, no son claras ya que se reclama una preparación en polvo obtenible por un proceso , más no por características técnicas que lo definan.

**Determinación del Estado de la Técnica**

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 04-04-2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Nº | Documento    | Título                                                                                                                                                       | Fecha de publicación. |
|----|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | CO 02-045199 | Nuevos polvos para inhalación que contienen tiotropio.                                                                                                       | 27-05-2002            |
| D2 | WO99/34778   | A method for making a pharmaceutical formulation.                                                                                                            | 15-07-1999.           |
| D3 | ES2052125    | Nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes , sus productos de cuaternización , así como la preparación y utilización de estos compuestos. | 27-03-1991.           |

**Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 6 dice "Una preparación en polvo que contiene tiotropio obtenible del método de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en monosacáridos , disacáridos , -oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes uno con otros"

Respecto al Estado de la Técnica:

D1 ( Folios 103 a 108 ,159 y 178) divulga preparaciones en polvo que comprenden sales de tiotropio, entre ellas el anión bromuro en forma cristalina monohidrato y excipientes fisiológicamente aceptables ; las composiciones son útiles para el tratamiento del asma o COPD( Ver folio 106, líneas 22-25).

Las características **esenciales** del polvo para inhalación de la preparación en polvo de la reivindicación 6, habían sido divulgadas previamente en D1, es decir: **bromuro de tiotropio monohidrato** en forma cristalina (Ver Folio 159 , líneas10-26 ), **en mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas como**

(entre ellos monosacáridos, disacáridos, oligo y polisacaridos, polialcoholes o mezclas de ellos) como la lactosa , ( Ver folio 108, líneas 22-25 y Folio 178 , página 14 ejemplos 2 y 3 ). Por lo cual la reivindicación no es nueva.

La reivindicación dependiente 7 no menciona alguna característica que haga nueva a la preparación en polvo de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no es nueva.

Nivel inventivo (artículo18 D486)

Respecto a la solicitud en estudio :

La reivindicación 1 dice " Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable , caracterizado porque bromuro de tiotropio monohidrato cristalino con celda monolítica simple y un excipiente fisiológicamente aceptable se suspenden en un agente de suspensión , en el que la sal de tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable son esencialmente insolubles y caracterizado además porque después se retira el agente de suspensión".

Respecto al estado de la técnica

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 ( folios109 a 120) el cual enseña un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene un agente activo y vehículos fisiológicamente convencionales , caracterizado porque el material particulado es suspendido en un agente de suspensión , en donde dicho material particulado es esencialmente insoluble en el agente de suspensión y después se retira dicho agente de suspensión . ( Ver folio 119, reivindicación 1).

| SOLICITUD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable caracterizado porque : <ul style="list-style-type: none"><li>- bromuro de tiotropio monohidrato cristalino con celda monolítica simple y un excipiente fisiológicamente aceptable se suspenden en un agente de suspensión, en el que la sal de tiotropio y el excipiente fisiológicamente aceptable son esencialmente insolubles.</li><li>- Y porque después se retira el agente de suspensión</li></ul> | Un método para preparar una preparación en polvo físicamente estable y homogénea que contiene en forma particulada un agente activo y vehículos fisiológicamente convencionales , caracterizado porque: <ul style="list-style-type: none"><li>- el material particulado es suspendido en un agente de suspensión , en donde dicho material particulado es esencialmente insoluble en el agente de suspensión.</li><li>- Y después se retira dicho agente de suspensión</li></ul> |

La solicitud se diferencia de D2 en que se especifica el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino como agente activo.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es la obtención de una preparación en polvo que contiene bromuro de tiotropio cristalino más estable y homogénea porque no aumenta su tamaño de partícula.

El Problema Técnico planteado en esta solicitud es lograr que la composiciones que contienen bromuro de tiotropio sean más estables y homogéneas porque no aumenta su tamaño de partícula.

D3( Folios 121 a 125) enseña el ingrediente activo (bromuro de tiotropio) y composiciones farmacéuticas que lo contienen como por ejemplo polvos para inhalación .

Para el experto en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 y D3 , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte utilizar dentro del método divulgado en D2, el bromuro de tiotropio divulgado en D3 ( ya que la reivindicación 1 del documento D2 deja abierta la posibilidad de utilizar cualquier agente activo particulado ) y adicionalmente aplicar las técnicas de cristalización y recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio <sup>(1)</sup> por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones , para obtener la forma cristalina de interés ( bromuro de tiotropio monohidrato ) más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura , velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc..., con el fin de obtener el método de preparación reivindicado.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-5 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

### **Respuesta a los argumentos del solicitante.**

#### **3. Respuesta a las objeciones.**

*"De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas , se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:*

##### **3.1. Modificación de una 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 pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.*

*Así, con el ánimo de presentar mejor la reivindicación 6 relacionada con la preparación el polvo, se ha unificado con el contenido de la reivindicación 7, de manera que se define una preparación el polvo( producto) que contiene el bromuro de tiotropio obtenido con el método reivindicado, caracterizada porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo*

<sup>(1)</sup> FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración . 76. Preformulación. Polimorfismo. (páginas 1912- 1920)

consistente en monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales de mezclas de estos excipientes unos con otros posibles elementos que la componen). En línea con lo anterior, la anterior reivindicación 8 corresponde a la nueva reivindicación 7, la cual define con mayor detalle los excipientes fisiológicamente aceptables de la preparación en polvo de la reivindicación 6".

Se aceptan las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio ya que estas no amplían el objeto de la solicitud inicial.

### 3.2. Argumentos a favor de la novedad de la invención .

*" Siguiendo con los lineamientos de la Decisión 486 se establece que una invención es considerada novedosa si provee por lo menos una diferencia técnica con respecto al estado del arte , más cercano.*

*En relación con la objeción de novedad formulada por el Examinador, deseamos nuevamente expresar nuestro desacuerdo con la conclusión y consideraciones de la misma, toda vez que se está ignorando ..... Ahora bien, la formulación de la presente solicitud no conlleva a formulaciones como las reivindicadas por D1, ni siquiera se hace referencia a un paso de mezcla. Por lo tanto la anterioridad D1 no constituye una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud. (Ver folios 170 a 171)*

Para este punto y teniendo en cuenta los argumentos del solicitante encontramos al realizar la siguiente comparación .

La reivindicación 6 dice : Una preparación en polvo que contiene tiotropio obtenible según el método de acorde con una de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque los excipientes fisiológicamente aceptables se seleccionados del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes unos con otros.

Es decir la preparación en polvo reclamada comprende bromuro de tiotropio en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable como los nombrados anteriormente.

La reivindicación 1 de D1 dice : Un polvo inhalable que comprende 0,04 a 0,8 % de tiotropio en la mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizado porque el excipiente consiste en una mezcla de un excipiente de más grueso con un tamaño de partícula entre 15 y 80  $\mu\text{m}$  y un excipiente más fino con un tamaño de partícula entre 1 y 9  $\mu\text{m}$  , la proporción del excipiente del excipiente más fino constituye del 1 al 20% de la cantidad total de excipiente.

Dentro de los excipientes farmacéuticamente aceptables encontramos monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos entre sí. ( Ver folio 108, líneas 22-25)

Es decir tal y como se encuentra planteada la reivindicación 6 se ve afectada en su novedad por la anterioridad D1, ya que al ser esta preparación reclamada de manera tan general se encuentra afectada por el polvo inhalable específico reclamado en D1, ya que este documento aporta características más específicas por ejemplo la proporción del tiotropio y las características de los excipientes utilizados. Para ser más precisos dentro del documento D1 encontramos en los

ejemplos 2 y 3 , folio 178, página 14 cada una de las características técnicas esenciales reclamadas en 6 ( tiotropio en forma cristalina ) y excipientes fisiológicamente aceptables (un disacárido como la lactosa) en cantidades específicas:

Por lo cual se concluye nuevamente que el producto obtenido por el método de las reivindicaciones 1 a 5, no es más que una composición que contiene la sal de tiotropio cristalina y excipientes como los definidos en las reivindicaciones 6-7, la cual ya es conocida de manera específica en D1, aunque la composición se haya realizado por un método diferente.

Se le reitera al solicitante que esta manera de reclamar "el producto por el proceso" tal y como se observa en las reivindicaciones 6 a 7 es válida solo cuando el producto obtenido es difícil de procesar y en ese caso sus características inequívocamente no se pueden definir de otra manera, el cual no es el caso de la actual solicitud.

Por lo tanto se ratifica nuevamente la falta de novedad de la preparación reclamada ya que D1 la divulga de manera específica.

### 3.3. Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención .

*"Señala el Artículo 18 de la Decisión 486 que una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento..... señala que una mejora sustancial de la invención con respecto al arte previo le confiere nivel inventivo ( Ver folios 171 a 172)"*

*"Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico objetivo de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera combinación de enseñanzas del arte previo, como afirma al Examinador. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo"*

Se le aclara al solicitante que teniendo en cuenta que las preparaciones en polvo que contienen Bromuro de tiotropio cristalino con los excipientes farmacéuticamente aceptables nombrados en la reivindicación 6 no es nueva a la luz de D1, el nivel inventivo se realiza sobre el método de preparación de la reivindicación 1 .

Dicho método no se considera inventivo a la luz de D2 como ya se había informado anteriormente, porque el método aquí reclamado posee las mismas condiciones o etapas que el método divulgado en el estado del arte , tal como se observa en el folio (181) . En este caso las características técnicas esenciales del método están basadas por las etapas, condiciones , orden de mezcla etc, y no por las características inherentes a los ingredientes activos involucrados. En este caso específico las etapas del proceso como se puede observar no se encuentran modificadas o alteradas por la adición de la forma cristalina del bromuro de tiotropio . Además ya es conocido en D2 que dicho método proporciona formulaciones homogéneas y estables ( Ver folio 113, página 3, líneas 31-33), el

cual es el problema técnico planteado en la actual solicitud.

Por lo tanto a la luz de D2 el procedimiento de preparación no se considera inventivo.

Ahora en cuanto a los argumentos expuestos por el solicitante sobre la ventaja presentada por la forma cristalina de Bromuro de tiotropio sobre las formas de tiotropio conocidas en el estado del arte previo, se debe dejar en claro nuevamente que :

Primero : las composiciones que contienen bromuro de tiotropio cristalino de la actual solicitud no son nuevas frente a D1. ( reivindicaciones 6-7)

Segundo , El método de preparación reclamado en la reivindicación 1 no es inventivo frente a D2 y D3 porque para el experto en la materia es obvio incluir en el método de preparación de D2 el bromuro de tiotropio y su modificación cristalina según D3.

Tercero : A pesar de que en D3 se divulga otras formas de Bromuro de tiotropio diferentes a la utilizada dentro del método de preparación reclamado en la actual solicitud de invención, es conocido por el experto en la materia que la obtención de dichas formas cristalinas es una tarea rutinaria dentro del campo de preformulación farmacéutica <sup>(1)</sup>. La preparación de dicha forma cristalina (Folios 61 a 62) corresponde a técnicas de cristalización conocidas donde cualquier persona con formación en química lo que hace es "establecer" las condiciones en que se puede producir (pureza del solvente, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras )

Por lo tanto teniendo nuevamente en cuenta los datos experimentales aportados por el solicitante en donde se observa que la forma cristalina de tiotropio es más estable que la forma divulgada en el estado de la técnica , estos resultados no son sorprendentes para el experto en la materia ya que el desarrollo y obtención de formas cristalinas de bromuro de tiotropio) para mejorar sus propiedades fisicoquímicas (en este caso su estabilidad) es del conocimiento común de cualquier persona con formación en química <sup>(1)</sup>. Por este motivo este Despacho no encuentra convincentes los argumentos del solicitante , en cuanto a que "por el hecho de que se encuentre una forma cristalina más estable es decir, que ofrece una mejora frente al arte previo por si sola tiene nivel inventivo" , ya que de antemano dicho experto conoce que cuando para un compuesto dado se ha identificado al menos una forma de cristalización, puede decirse que dicha forma cristalina tiene menor energía libre que la configuración amorfa, por lo que entonces ésta forma cristalina resulta ser más estable y así mismo ocurre en la comparación de la energía libre entre diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, aquella que presente menor energía libre, corresponde a la configuración espacial más estable. Por lo tanto el experto selecciona la forma cristalina deseada del bromuro de tiotropio por pruebas de ensayo -error (en este caso mayor estabilidad) sin que esto represente una actividad inventiva.

<sup>(1)</sup> FARMACIA PRACTICA REMINGTON. VOL 2. 17ª Edición. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración . 76. Preformulación. Polimorfismo. (páginas 1912- 1920)

Por lo tanto se concluye que no existe ningún carácter inesperado de la invención en cuanto al método de preparación reclamado y de la forma cristalina involucrada en dicho proceso.

*"Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual"*

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

Por lo tanto este Despacho ratifica con los argumentos expuestos anteriormente que el objeto de la invención no es nuevo para la preparación reclamada en las reivindicaciones 6 a 7 y no tiene nivel inventivo para el método de preparación reclamado en 1 a 5

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 7 (folio: 177).

Bogotá, D.C.,

|                              |                                        |
|------------------------------|----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No.<br>2714 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No.202075 |
|------------------------------|----------------------------------------|