

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Teléfono: (57-1) 347 3611

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-100971-00007-0000

Fecha: 2008-10-20 16:46:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

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

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04100971
Asunto : Solicitud de Patente para **FORMULACIÓN EN AEROSOL PARA INHALACIÓN QUE CONTIENE UNA SAL DE TIOTROPIO**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 009/072, A61K 031/046, A61K 031/4439
Fecha de Presentación: 8 de octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 9730 notificado por fijación en lista de 25 de julio de 2008.

2. Mediante oficio número 9730 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 NIVEL INVENTIVO

En forma resumida afirma su Despacho que:

"...un experto en la materia podría realizar estas variantes en los ingredientes de la formulación con el fin de lograr disminuciones en las concentraciones de EDTA y lograr mayor estabildades y calidades aumentadas de rociadura, de tal forma que esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado".

3. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO

Inicialmente, atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta que el problema técnico planteado en la solicitud es proveer una composición farmacéutica mejorada de tiotropio para inhalación. Lo anterior, por cuanto en el presente caso, como bien señala la memoria descriptiva de la solicitud (página 2, líneas 20 a 25), para proporcionar una composición adecuada para terapia por inhalación, y debido a que las formulaciones en solución son almacenadas en un depósito, es necesario que dichas formulaciones utilizadas posean una estabilidad suficiente durante el almacenamiento, y estén preparadas al mismo tiempo de manera tal que puedan ser administradas directamente, en lo posible sin manipulaciones adicionales.

Al respecto, es preciso llamar la atención sobre el hecho que las composiciones reivindicadas se encuentran caracterizadas por un contenido específico de tiotropio y, adicionalmente, por un pH específico en el rango entre 2.7 y 3.1, esto con el objeto de proteger aquellas composiciones que sorprendentemente han demostrado tener un desempeño excepcional cuando de estabilidad y calidad de rociadura se trata, como veremos a continuación:

La estabilidad de las formulaciones en solución que contienen tiotropio fue investigada como función del valor de pH. Las formulaciones acuosas que contienen tiotropio, acetato de sodio y cloruro de benzalconio, fueron ajustadas con HCL a los valores de pH 3.0, 3.2, 3.3 y 3.4, respectivamente. Las 4 formulaciones farmacéuticas de prueba fueron almacenadas a 30°C y 70% h.r. La descomposición del tiotropio fue medida mediante determinación del producto de descomposición del ácido ditienil-glicólico (ácido DTG).

Los resultados para cuatro formulaciones diferentes se resumen en el gráfico adjunto. Tal como lo demuestra dicho diagrama, en forma sorprendente se ha encontrado que la estabilidad del bromuro de tiotropio es **fuertemente dependiente en el rango 3.0 a 3.4 de pH**. A un pH de 3.0 las soluciones de tiotropio son relativamente estables, aún a un pH de 3.2 la degradación ocurre mucho más rápidamente, llevando así a un mayor contenido de ácido DTG.

La fuerte dependencia de la estabilidad de las formulaciones de tiotropio, en función del pH, se resume en el gráfico que se presenta como anexo, mostrando la cantidad de ácido DTG que fue determinado tras diferentes periodos de tiempo. Esta fuerte

dependencia de la estabilidad de soluciones acuosas que contienen bromuro de tiotropio como función del pH no fue enseñada y es deducible a partir del estado del arte previo, WO 00/23037 (D1).

En efecto, el citado documento WO 00/23037 se relaciona con un cartucho de dos cámaras para atomizadores y concentrados. Dicha anterioridad es enfática en señalar que las soluciones concentradas y suspensiones NO pueden ser administradas al paciente directamente (ver página 8, segundo párrafo). Más aun, WO 00/23037 revela que los concentrados son preferiblemente suspensiones. El ejemplo 3 de dicho documento relaciona una formulación concentrada de bromuro de tiotropio la cual esta ajustada a un pH de 3.0. Sin embargo, tal como lo manifiesta D1, esta formulación no puede ser usada directamente. De hecho, para poder usarla el concentrado debe ser ajustado con un sistema amortiguador a un pH de 3.5.

Por lo tanto, la persona versada en el arte inevitablemente tendría que concluir a partir de D1, que la preparación de formulaciones inhalables en solución que contienen tiotropio requiere del uso de una solución reguladora para obtener una formulación ajustada a un pH de 3.5. En consecuencia, D1 orientaría, a una persona con conocimientos medios en la técnica, en una dirección diferente a la solución desarrollada por mi representada.

De otra parte, el Examinador ha reconocido en forma acertada que otra diferencia entre las composiciones de acuerdo con la presente invención y las formulaciones conocidas en el estado del arte, es el bajo contenido de EDTA.

No en vano, es exactamente éste bajo contenido de EDTA el que conlleva a una mejor calidad de rociadura de las formulaciones de conformidad con la invención bajo estudio. Los datos apropiados se reúnen y se encuentran explicados en el reporte experimental adjunto (anexo 2). Dicho reporte compara la calidad de rociadura de formulaciones de acuerdo con la presente invención frente a una con un contenido de EDTA mayor.

En virtud de las disposiciones del numeral 10.7 del Manual para el Examen de Solicitudes de Patente, de forma respetuosa atentamente solicito a ese Despacho se sirva tomar las pruebas comparativas aportadas por mi Representada como evidencia y soporte del nivel inventivo involucrado en el presente desarrollo.

Finalmente, en nuestra opinión resulta claro, tal y como se ha demostrado en este escrito, que en el presente caso se ha superado un prejuicio técnico anterior, que llevaba a la persona versada en la materia a tener que usar soluciones amortiguadoras para ajustar el pH y poder así usar las formulaciones que contienen tiotropio, sin comprometer la vida útil del producto a causa de problemas asociados con la degradación del componente activo u obtener una mala calidad de rociadura.

Por lo expuesto anteriormente se puede concluir que el objeto reivindicado no es obviamente derivable a partir de D1, y por lo tanto debe ser considerado como inventivo.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues la invención aquí reivindicada cumple así con las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

5. ANEXOS:

1. Gráfica: Descomposición del bromuro de tiotropio a diferentes valores de pH.
2. Hallazgos experimentales concernientes a la calidad de rociadura de las formulaciones.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-039-5

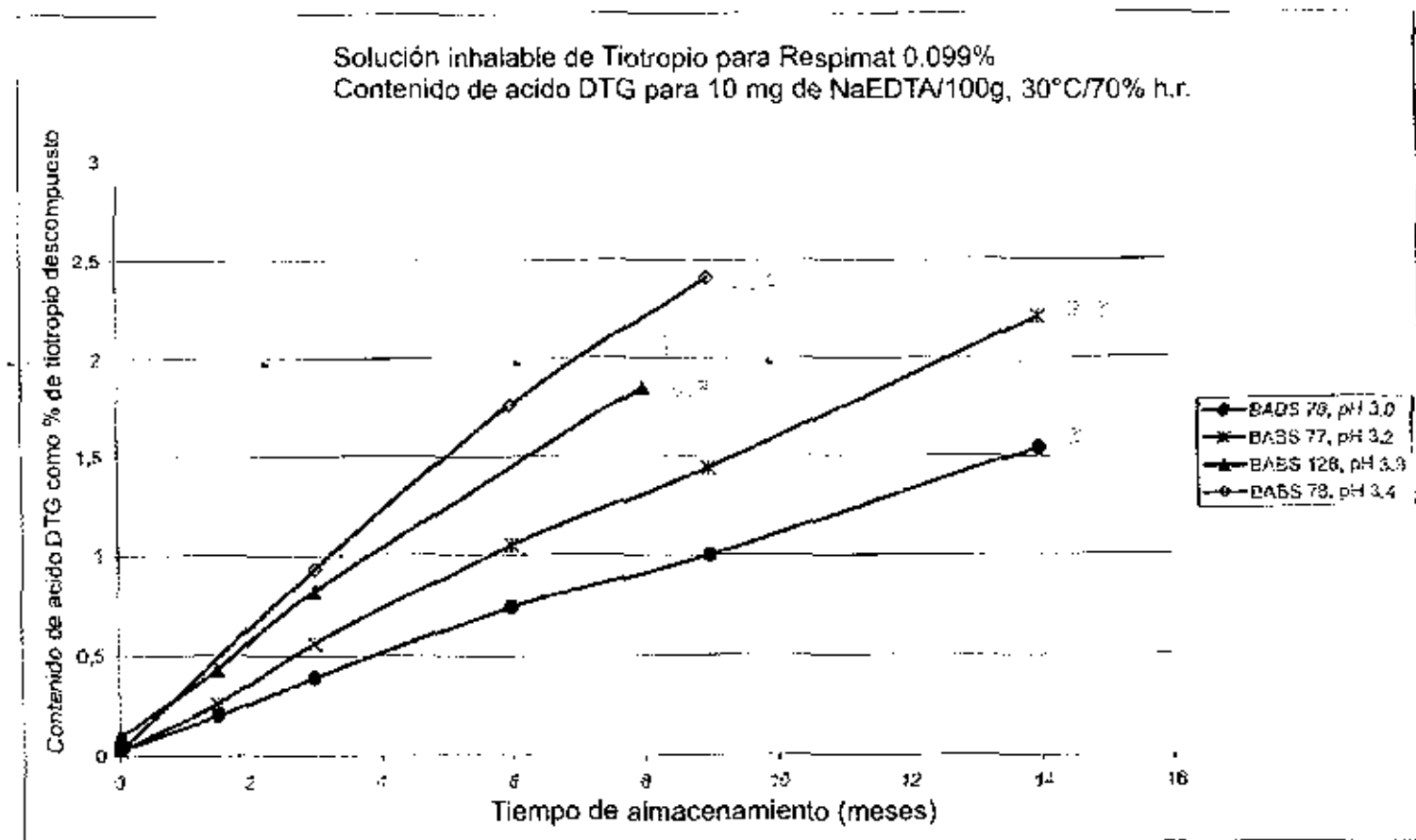
AMG\AMG\ID-136476\WPC13736

No. M-2008-136476\AMG

Anexo 1: Descomposición del bromuro de tiotropio a diferentes valores de pH

2.10%

2.07%



Anexo 2: Hallazgos experimentales concernientes a la calidad de rociadura de las formulaciones.

I. Composición de las soluciones investigadas:

Tiotropio	Na-EDTA	Cloruro de Benzalconio	Agua purificada Ad.	pH
0.099 mg	50 mg	10 mg	100 g	2.7
		10 mg	100 g	3.0
		10 mg	100 g	3.1
		10 mg	100 g	3.2
	25 mg	10 mg	100 g	2.7
		10 mg	100 g	2.8
		10 mg	100 g	3.0
		10 mg	100 g	3.1
		10 mg	100 g	3.2
		10 mg	100 g	2.7
	10 mg	10 mg	100 g	2.8
		10 mg	100 g	3.0
		10 mg	100 g	3.1
		10 mg	100 g	3.2
	0 mg	10 mg	100 g	2.7
		10 mg	100 g	3.3

La dosis de 0.099 mg se relaciona a tiotropio. 1 mg de tiotropio corresponde a 1.2495 mg de bromuro de tiotropio.

II. Determinación de la calidad de rociadura:

Para la evaluación de la calidad de rociadura los dispositivos fueron rociados bajo una lámpara de luz fría sobre papel negro hacia una salida. La evaluación fue realizada visualmente. La siguiente figura describe la rociadura generada normalmente:

III. Resultados:

La siguiente tabla proporciona una visión general de actuaciones que debían ser clasificadas como rociaduras con desviación de un patrón de rociadura típico como dependencia de la formulación seleccionada:

Valor de pH	NaEDTA (mg/100g)	Rociaduras con desviación			
		Dispositivos		Actuaciones	
		Abs.	Rel [%]	Abs.	Rel [%]
2.7	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0
	25	1	2.6	1	0.01
	50	28	70.0	2667	17.10
2.8	10	0	0	0	0
	25	2	5.0	11	0.07
3.0	10	1	2.5	1	0.01
	25	0	0	0	0
	50	5	12.5	13	0.08
3.1	10	1	2.5	1	0.01
	25	1	2.5	1	0.01
	50	2	5.0	2	0.01
3.2	10	0	0	0	0
	25	1	2.5	1	0.01
	50	2	5.0	3	0.02
3.3	0	0	0	0	0

Una mejoría en la calidad de rociado a valores de pH bajos (pH 2.7-3.0) en combinación con bajas concentraciones de NaEDTA (10 y 25 mg) es observada. Formulaciones con 10 y 25 mg NaEDTA en un rango de pH de 2.7 a 3.2 muestran no mas de 0.1% de todas las actuaciones a ser clasificadas como rociaduras con desviaciones del patrón de rociadura típico.

~~116~~ 116

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

Radicación No. 04100971

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/4439

Concepto Técnico No. 3388

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP03/03438

Fecha de Presentación Internat.

2/04/2003

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:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 46 a 61

Reivindicaciones: Folios 62 a 65 Como fueron originalmente presentadas
Folio 103 Como respuesta al primer artículo 45.

Rta. del Solicitante: Folios: 109 a 115

Prioridad: Fecha: 11/04/2002, país: DE y número: 10216036.8

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: *Formulación en aerosol para inhalación que contiene una sal de tiotropio. Número de folio: 1*

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el asma y/o la COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) administrables por inhalación con distribución óptima de principio activo en los pulmones sin emplear gases propulsores.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formulaciones líquidas de bromuro de tiotropio.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/4439

3. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 11/04/2002

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 00/23037 = US 7,040,311	TWO CHAMBER CARTRIDGE FOR ATOMIZERS	27/04/2000

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- No se emite un concepto técnico en el análisis de patentabilidad con respecto a la modificación posterior del pH hasta 3.05 en D₁ para posibilitar la administración, ya que en la formulación como tal tanto para la solicitud como para la anterioridad el pH queda contenido dentro de los mismos rangos (2.7 a 3.1 ≈ 3.0) así que se considera que este parámetro había sido enseñado previamente por D₁ y de otro lado el pH no es una característica esencial en una formulación sino un parámetro físicoquímico inherente a la formulación o inherente al compuesto con las variantes que se desea desarrollar.

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

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1 - 5: Preparación farmacéutica de bromuro de Tiotropio

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento del Estado de la Técnica:

D₁ enseña (ver folios 90-92) un dispositivo para ser usado como atomizador en el cual se almacenan separadamente una sustancia activa presente como solución o suspensión y un solvente.

Características esenciales	WO0023037 (D ₁) Cl 19 ej 3
Principio activo: Bromuro de tiotropio 0.02 – 0.05 g/100 mL	SI
agua	SI
Ácido para ajustar pH 2.7-3.1	SI
Conservante: cloruro de benzalconio 8 – 12 mg/100 mL	SI
Edetato sódico 8 – 12 mg/100 mL	SI

La única diferencia con el ejemplo 3 de D₁ (ver folio 92) es que esta solicitud varía en las concentraciones de los ingredientes ya que en la medida en que la cantidad del principio activo se reduce una quinta parte de lo que enseñaba la anterioridad en esa misma medida se reducen las cantidades de EDTA y se aumenta la proporción del conservante (cloruro de benzalconio) de manera que un experto en la materia podría realizar estas variantes en los ingredientes de la formulación con el fin de lograr disminuciones en las concentraciones de EDTA y lograr mayores estabilidades y calidades aumentadas de rociadura, de tal forma que esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado.

De la misma forma la preparación farmacéutica (reivindicaciones 4 - 5) no es inventiva ya que consiste en la preparación por mezcla de los componentes de la misma forma que es usado por la anterioridad.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que a pesar de mostrarse en los folios 113-115 que al rango de pH utilizado por la solicitud disminuye la descomposición del bromuro de tiotropio y que la calidad de rociadura mejora combinando pH bajo más poca concentración de EDTA, las características esenciales de la formulación siguen siendo las mismas enseñadas por D₁, en donde el solicitante solamente realiza variaciones en las cantidades utilizadas, lo cual haría un experto en la materia mediante ensayos aleatorios conociendo el estado de la técnica. Además de la misma forma que en la solicitud al ser este pH tan relevante para lograr buena estabilidad ya se habría logrado el mismo objetivo con la formulación del ejemplo 3 enseñada por D₁ puesto que sus rangos de pH están contenidos dentro de los mismos usados por la solicitud.

Por lo tanto el problema técnico objetivo fundamental de la invención podría redefinirse en: "como lograr formulaciones alternativas para inhalación de tiotropio con mejor rociadura".

Por consiguiente, resultaría obvio el diseño de este tipo de preparaciones según las reivindicaciones 1-5 para un experto en la materia, por lo tanto no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 5 (folio: 103)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO
No. 3388

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202087