

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax to U.S.A. (1-800) 381 9660

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

Evento: 379
Actuación: 538

Referencia : Expediente No. 05070215
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES DE SOLUCIONES DE HFCQUE CONTIENEN TIOTROPIO**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Fecha de Solicitud : 15 de Julio de 2005
Publicada en : Gaceta **559** del 30 de Diciembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$194.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 35582 del 28 de diciembre de 2005.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá,
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 13736 841 069 2
JDF/JDF/ID-000675/WPC13736
Cns M-2006-00006489

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 46,867
FECHA : JUNIO 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55274902	20/06/2006	49,542,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0610 13786-841-069-2

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-70215

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **559** DE

FECHA **30 DE DICIEMBRE DE 2005** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **28 DE MARZO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO__ __X__ __

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
PCT WO 02/38154 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/46**,
31/137, A61P 11/00, 11/06 // (A61K 31/46, 31:137)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12962

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 56 104.7 13. November 2000 (13.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; Bingerstrasse 172, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHMELZER,**
Christel [DE/DE]; Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim
am Rhein (DE). **NAGEL, Juergen** [DE/DE]; Gebrüder
Baruch Strasse 46, 55543 Bad Kreuznach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-**
HEIM PHARMA KG; Bingerstrasse 172, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EF, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/38154 A1

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS BASED ON TIOTROPIUM SALTS AND ON SALMETEROL SALTS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON TIOTROPIUMSALZEN UND SALZEN
DES SALMETEROLS

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions based on tiotropium salts and on salmeterol salts, to a
method for the production thereof, and to their use for treating respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsal-
zen und Salzen des Salmeterols, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkran-
kungen.

3) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,042
Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	0,047
Ethanol, absolut	30
Wasser, gereinigt	1,5
Zitronensäure, wasserfrei	0,002
TG 134a	ad 100

C) Treibgasfreie Inhaltionslösungen:

5

1) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	148,5
Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 10µg pro
Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

10

2) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	148,5
Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



81
A

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁵ : A61K 9/00	A1	(11) International Publication Number: WO 94/13262 (43) International Publication Date: 23 June 1994 (23.06.94)
(21) International Application Number: PCT/US93/11801 (22) International Filing Date: 6 December 1993 (06.12.93) (30) Priority Data: 07/987,852 9 December 1992 (09.12.92) US 08/153,549 22 November 1993 (22.11.93) US (71)(72) Applicants and Inventors: JAGER, Paul, D. [US/US]; 195 Kendall Circle, Waterbury, CT 06708 (US). KONTNY, Mark, J. [US/US]; 19 Cornewall Drive, New Milford, CT 06776 (US). NAGEL, Jurgen, H. [DE/DE]; Talstrasse 142, D-6507 Ingleheim am Rhein (DE). (74) Agents: SWEENEY, John, F. et al.; Morgan & Finnegan, 345 Park Avenue, New York, NY 10154 (US).		(81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: STABILIZED MEDICINAL AEROSOL SOLUTION FORMULATIONS (57) Abstract Stabilized medicinal aerosol solution formulations comprising medicaments that degrade or decompose by interaction with solvents or water, an HFC propellant, a cosolvent and an acid are described. Further, specific medicinal aerosol solution formulations comprising ipratropium bromide or fenoterol, ethyl alcohol, 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, and either an inorganic acid or an organic acid are described. The acids are present in amounts sufficient to reduce the degradation of the medicaments to acceptable levels.		

82
82

hormones, enzymes, proteins, peptides, steroids, alkaloids, or combinations thereof.

The most preferred example of the medicaments for use in the aerosol solution formulations of the present invention is ipratropium bromide. Other preferred examples are oxitropium bromide (BA253), albuterol, metapraterenol sulfate, tiotropium bromide (BA-679), 8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-ene, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-, chloride, endo- (BEA 2108 CL), and fenoterol hydrobromide.

Other examples of medicaments are:

Sympathomimetic Bronchodilators:

(a) alpha-adrenergic agonists: ephedrine, epinephrine, norfenefrine, phenylephrine, and phenylpropanolamine.

(b) beta-adrenergic agonists: bambuterol, bitoterol, carbuterol, clenbuterol, ephedrine, formoterol, hexoprenaline, isoproterenol, mabuterol, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutaline, and tulobuterol.

Anticholinergic Bronchodilators: telenzepine, troventol, and flubron.

Alkaloids: atropine, scopolamine, and bromocriptine.

The medicaments used in the present invention may be in the form of either the free base or a pharmaceutically acceptable, non-toxic, salt thereof. Suitable salts are well known in the pharmaceutical and medicinal arts. The selection of a particular salt will depend upon the chemical nature of the base and the chemical stability and solubility of the salt in the formulation. Examples of salts that may be employed are: acetate, benzenesulphonate, benzoate, bicarbonate, bitartrate, bromide,

83
TABLE 1

Ipratropium Bromide Aerosol Solution Formulations:

Range Of Chemical Compositions For An Inorganic Acid Formulation

<u>Component</u>	<u>Contents per MDI Container</u>
Ipratropium Bromide as the Monohydrate	0.001 - 2.5% wght./wght.
Dehydrated (Absolute) Ethanol, USP	1.0 - 50.0% wght./wght.
1,1,1,2-Tetrafluoroethane, (HFC-134(a)) (Dupont Pharmaceutical Toxicity Grade)	50.0 - 99.0% wght./wght.
Inorganic Acid, USP/NF (Hydrochloric Acid)	0.01 - 0.00002 Normal
Water (Purified), USP	0.0 - 5.0% wght./wght.

A range of chemical compositions is given in Table 2 for aerosol solution formulations containing ipratropium bromide, HFC-134(a), and the organic acid, ascorbic acid. The range of ascorbic acid concentration presented in Table 2 was based on its acid dissociation constant(s), pKa(s), and the optimal pH range for a stable ipratropium bromide formulation (2.0-4.7) in an aqueous system. For ascorbic acid, 0.0045-275 mg/ml would be required to correspond to an aqueous pH range of 2.0-4.7. However, solubility limitations in the formulation must also be taken into consideration given the fact that ascorbic acid is only soluble to about 20 mg/ml in absolute ethanol and is expected to have a lesser solubility in an absolute ethanol/HFC-134(a) system. The information contained in Table 2 is presented for ascorbic acid and gives a range of ethanol content that is based on the

2
fTABLE 2

Ipratropium Bromide Aerosol Solution MDI Formulations:

Range Of Chemical Compositions For An Organic Acid Formulation

<u>Component</u>	<u>Contents per Container</u>
Ipratropium Bromide as the Monohydrate	0.001 - 2.5% wght./wght.
Dehydrated (Absolute) Ethanol, USP	1.0 - 50.0% wght./wght.
1,1,1,2-Tetrafluoroethane, (HFC-134(a)) (Dupont Pharmaceutical Toxicity Grade)	50.0 - 99.0% wght./wght.
Ascorbic Acid, USP	0.00015 - 5.0 mg/ml
Water (Purified), USP	0.0 - 5.0% wght./wght.

Preferred examples of chemical compositions for aerosol solution formulations containing ipratropium bromide, HFC-134(a) and citric acid are shown in Table 3. The standard amount of ipratropium bromide in an MDI which is considered to supply an effective dosage is indicated as "regular strength." However, dosages of half strength and double strength are also preferred. The range of citric acid concentration presented in Table 3 was based on its acid dissociation constant(s), pKa(s), and optimal pH range for a stable ipratropium bromide formulation (2.0-4.7) in an aqueous system.

25
8TABLE 3

Ipratropium Bromide Aerosol Solution Formulations

Containing Citric Acid

<u>Component</u>	<u>Contents per MDI Container</u>		
	<u>Half Strength</u>	<u>Regular Strength</u>	<u>Double Strength</u>
Ipratropium Bromide as the Monohydrate	0.0187% wght./wght	0.0374% wght./wght.	0.0748% wght./wght.
Dehydrated (Absolute) Ethanol, USP	15.0000% wght./wght	15.0000% wght./wght	15.0000% wght./wght
1,1,1,2-Tetrafluoroethane, (HFC-134(a)) (Dupont Pharmaceutical Toxicity Grade)	84.4773% wght./wght.	84.4586% wght./wght.	84.4212% wght./wght.
Citric Acid, USP	0.0040% wght./wght.	0.0040% wght./wght.	0.0040% wght./wght.
Water (Purified), USP	0.5000% wght./wght.	0.5000% wght./wght.	0.5000% wght./wght.
Total	100.0000%	100.0000%	100.0000%

As another preferred example, Table 4 gives a chemical composition for an aerosol formulation containing fenoterol hydrobromide, HFC-134(a) and citric acid.

26
86TABLE 5Ipratropium Bromide Inhalation Aerosol, 0.021 mg Drug DeliveredThrough The Valve, 12 ml

I. Composition

<u>Component</u>	<u>Contents per Container</u>
Ipratropium Bromide Monohydrate	0.00505 gm
Dehydrated (Absolute) Ethyl Alcohol, USP	2.02500 gm
1,1,1,2-Tetrafluoroethane, (HFC-134(a) (Dupont Pharmaceutical Toxicity Grade)	11.40209 gm
Nitric Acid, USP/NF	0.00036 gm
Water (Purified), USP	0.06750 gm
	TOTAL: 13.50000

II. Device Components

Suitable Aerosol Container
50 ul Aerosol Metering Valve

III. Brief Description of Processing Method

An active ingredient concentrate is prepared by dissolving the ipratropium bromide, as the monohydrate, nitric acid, and water in ethyl alcohol. The concentrate is added to an appropriate filling apparatus. The active ingredient concentrate is dispensed into aerosol containers. The headspace of the containers is purged with nitrogen or HFC-134(a) vapor (purging ingredients should not contain more than 1 ppm oxygen) and is sealed with valves. The HFC-134(a) propellant is then pressure-filled into the sealed containers.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05 70215
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	012

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/013692		
Fecha de Presentación Internal.	04/12/2003		

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 58 - 70
- 1.2. Reivindicaciones: Folio 71
- 1.3. Prioridad: Presentada en Europa el 16.12.02, bajo el número 02028238.0

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Formulaciones de soluciones de HFC que contienen tiotropio"

Según las reivindicaciones 1-11 se refiere a una solución para aerosol que comprende una sal de tiotropio, un propelente HFC, un codisolvente y un ácido, la solución tiene un pH de 2.5-4.5.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer una formulación estable de aerosol de tiotropio y un propelente HFC.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud en donde el principio activo permanece estable.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/46

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

- El contenido de la reivindicación 11, que trata de “El uso de una formulación...”, no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

4. 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 16.12.02, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0238154	“Composiciones de medicamento novedosas basadas en sales de tiotropio y sales de salmeterol”	16.05.02
D2	WO 9413262	“Formulaciones en solución de aerosol medicinal estabilizado”	23.06.94

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

- La publicación WO 0238154 se relaciona con composiciones que comprenden:

- Bromuro de tiotropio 0.042%
- Etanol 0.047%
- Agua 1.5 %
- Ácido cítrico 0.002%
- HFC 134 a c.s.

- La presente solicitud enseña composiciones que contienen:

- Sal de tiotropio 0.00008-0.4%
- Codisolvente (alcoholes) 5-50%

- Agua 0-5%
- Ácido 0-0.005%
- Un HFC c.s.

Comparando elemento por elemento, vemos que las composiciones de las reivindicaciones 1-4 y 6-9 de la presente solicitud son iguales a las de D1, ya que dicho documento contiene todos los elementos característicos y en iguales proporciones, afectando la novedad de la presente solicitud.

5.2. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación WO 9413262 se relaciona con composiciones estabilizadas que contienen:

- Bromuro de ipatropio 0.001-2.5%
- Etanol 1-50%
- HFC-134 a c.s.
- Ácidos 0.00015-5
- Agua 0-5%

Se menciona además que se puede usar bromuro de tiotropio dentro de las composiciones, por lo tanto la única diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que no se usa la sal de tiotropio de manera explícita.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar composiciones estabilizadas de sales de tiotropio, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D2 y procedería a cambiar el ipatropio por tiotropio (tal como se contempla también en D2) para fabricar las composiciones de la presente solicitud con la expectativa de que también fueran estabilizadas gracias a la presencia de los ácidos y a la ausencia de agua.

Finalmente no se demuestran propiedades mejoradas o sorprendentes de las composiciones que se reivindican en comparación con las del estado de la técnica.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

6. **Conclusión:**

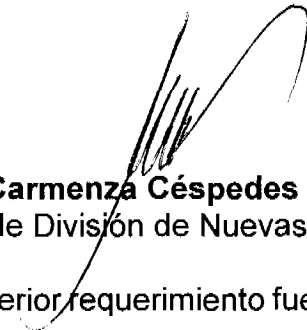
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0238154	1-4, 6-9	Novedad
D2	WO 9747603	1-10	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días

contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14/12/2024

CONCEPTO TECNICO No. 3269	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---