

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:	)	
	)	
Fergus MANFORD	)	Group Art Unit: 1619
	)	
Application No.: 15/509,769	)	Examiner: Daniel F. Coughlin
	)	
Filed: March 8, 2017	)	
	)	
For: FORMULATION COMPRISING	)	Confirmation No.: 7996
GLYCOPYRROLATE, METHOD	)	
AND APPARATUS	)	

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Commissioner:

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

I, Dr. Susan Snape, do hereby make the following declaration:

1. I was awarded a Ph.D in Cell Biology for my work on mechanisms of oral iron absorption at the Medical Research Council's Clinical Research Centre and King's College Hospital, London UK in 1990. I also received a Master of Business Administration from the University of Cambridge in 2001.

2. I have worked in the pharmaceutical industry for 28 years as a technical expert and manager of clinical trials and drug development programs. Since 2001, I have worked primarily in the field of respiratory drug development and have expert knowledge of the clinical science and early phase drug development process for drugs to treat asthma, COPD, and other inflammatory lung conditions. I was the clinical research lead for NVA-237, the subject of the present patent application, and designed

and reported the clinical studies that gave rise to the invention described in patent application publication US 2014/0080890A1 ("Snape", which is discussed at length below) and others. Prior to my current role as a Consultant, I was Vice President of Program Management at Vectura. I am also a shareholder in the company.

3. I understand that this Declaration will be filed in support of the patentability of the claims submitted herewith in U.S. Patent Application No. 15/509,769. I have reviewed this application and the amended claims, the Office Action dated April 19, 2019, and the references cited by the examiner, including U.S. Patent Publication Nos. 2014/0080890 A1 to Snape et al. ("Snape") and US 2008/0063719 A1 to Morton et al. ("Morton"), as well as U.S. Patent No. 7,866,878 to Howe et al. ("Howe").

4. I have been asked to comment on how someone working in the field of developing glycopyrrolate compositions would interpret the micronization conditions discussed in Snape and Morton. As explained below, none of the references teaches or suggests modifying the micronization conditions to include a milling gas having a humidity below 20% Relative Humidity (RH).

5. The development of a dry powder formulation of glycopyrrolate was the subject of extensive experimentation due to its moisture absorption, which ultimately limited the stability of the drug product. Research at the time focused on measures to increase humidity during manufacture to reduce or eliminate the amorphous content of glycopyrrolate within the formulation. Our patent application, Snape, describes the results of these experiments, as well as the desirable conditions for **preventing** the formation of amorphous material during the milling process. As described in paragraph [0097], the micronization process was suggested to be improved by adjusting the milling

conditions to prevent the formation of amorphous material. "Conditioning" the glycopyrrolate to remove the amorphous material was performed to improve the stability of the product. See Snape at ¶¶ [0092]-[0095].

6. Moreover, paragraph [0139] of our Snape publication provides suitable micronization conditions to prevent or reduce the formation of amorphous material during micronization. Such conditions include increased relative humidity (for example 30-70%) or micronization using helium at reduced temperatures. Thus, someone working in the field who wished to improve upon the processes described in our publication would have been motivated to employ methods that **maximize humidity** during micronization. That is because increasing the humidity during micronization was known to reduce the formation of amorphous material. Similarly, one working in the field would have therefore expected micronization conditions with reduced humidity to increase the formation of amorphous material on the glycopyrrolate surface leading to the formation of non respirable glycopyrrolate particles.

7. The patent references discussed in paragraph [0135] of our publication also teach micronizing under conditions that would reduce the formation of amorphous materials. For instance, micronization performed under increased humidity (WO 99/54048 and WO 00/32165) or at reduced temperature (WO 00/32313) was known to reduce amorphous material formation.

8. None of the references in paragraph [0135], however, discloses any information relating to glycopyrrolate. Thus, there was no indication in the references of what would work for glycopyrrolate. Nor do the references suggest reducing the formation of amorphous content on the glycopyrrolate by milling under dry conditions,

especially below 20% RH. Instead, one working in the field would have been led to explore higher rather than lower humidities by the statements in paragraphs [0135] ("milling under increased humidity can reduce the generation of amorphous material") and [0139] ("Examples of suitable micronisation conditions include increased relative humidity (for example 30-70%)"). As such, one would have reasonably inferred 30% RH to be an absolute lower limit to the humidity of the milling atmosphere.

9. Accordingly, it would not have been obvious to modify the micronization conditions taught by Snape and Morton to include a milling gas having a humidity below 20% RH as claimed in the present application. Such conditions would have been contrary to the teachings of the cited references, which taught maximizing humidity during micronization to prevent the formation of amorphous material.

10. I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further, that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Dated: 17 July 2019

By: 
Dr. Susan Snape

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0003056

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO DE FABRICACIÓN DE
PARTÍCULAS QUE COMPRENDEN GLICOPIRROLATO Y
ESTEARATO DE MAGNESIO

Solicitante: VECTURA LIMITED

Fecha de solicitud: 29 de marzo de 2017

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 4845, notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, conformado por 35 Reivindicaciones, en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- En la Reivindicación 1 se corrigió la expresión *“durante al menos durante 60 min”*, por *“al menos durante 60 min”*.
- En la Reivindicación 3 se eliminó la expresión *“Malvern Mastersizer”*.
- En la Reivindicación 8 se reemplazó la expresión *“el método”* por la expresión *“la etapa de acondicionamiento”* y se clarifico el rango de humedad relativa en la atmosfera de ventilación de 50-88%.
- En la Reivindicación 9 se reemplazó la expresión *“menos de 0,1 cm³/s, 0,001 cm³/s”* por *“menos de 0,1 cm³/s, alrededor de 0,001 cm³/s”*
- Se retiró la expresión *“opcionalmente”* de la Reivindicación 20.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC., 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002- COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- En la Reivindicación 28 se remplazó la expresión *“a una presión de entre 2 y 8 bares o **más** a una presión de entre 3 y 7 bares”* por *“a una presión de entre 2 y 8 bares o a una presión de entre 3 y 7 bares”*.
- Las relaciones y dependencia de las reivindicaciones 18 a 28 han sido modificadas. Las Reivindicaciones 18-20 y 23-27 ahora son reivindicaciones dependientes de la Reivindicación 1. Las Reivindicaciones 21 y 22 se hacen dependientes de la Reivindicación 20 y la Reivindicación 28 es ahora dependiente de la Reivindicación 27.
- Se incluyó la nueva Reivindicación 29 la cual reclama el método conforme a la Reivindicación 1, en donde la formulación de polvo seco comprende un agonista adrenérgico receptor beta-2. Esta modificación tiene soporte en las páginas 50 y 51 del Capítulo Descriptivo.
- Se incluyó la nueva Reivindicación 30 la cual reclama el método conforme a la Reivindicación 1, en donde la formulación de polvo seco comprende un agente activo seleccionado de un grupo que comprende salmeterol, indacaterol y mometasona. Esta modificación tiene soporte en las páginas 51 y 52 del Capítulo Descriptivo.
- En la nueva Reivindicación 31 (antigua Reivindicación 30) se incluye el indacaterol como un posible agonista adrenérgico receptor beta-2. Esta modificación tiene soporte en las páginas 51 y 52 del Capítulo Descriptivo.
- En la nueva Reivindicación 33 y 34 (antiguas Reivindicaciones 32 y 33) se modifica el preámbulo de la reivindicación para dar claridad en cuanto a la composición obtenida por el método de acuerdo a las Reivindicaciones 1 a 28.
- Las dependencias del Capítulo Reivindicatorio Modificado fueron actualizadas de acuerdo a los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TITULO

Respecto de la observación concerniente al título, deseo aclarar que éste ha sido modificado para clarificar únicamente la materia reclamada y éste ahora lee así:

*“MÉTODO DE FABRICACIÓN DE PARTÍCULAS QUE COMPRENDEN GLICOPIRROLATO Y
ESTEARATO DE MAGNESIO”*

Dicho título guarda correspondencia con los términos utilizados en la nueva Reivindicación 1, por lo que considero superada cualquier objeción relacionada con el título.

III. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En respuesta a las objeciones relacionadas con las expresiones *“durante al menos durante 60 min”*, *“Malvern Mastersizer”*, *“rango 0-88% HR”* “, *“a una presión de entre 2 y 8 bares o más a una presión de entre 3 y 7 bares”* y *“menos de 0,1 cm³/s, 0,001 cm³/s”*. Respetuosamente llamo la atención del Examinador en cuanto al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial, donde estas inconsistencias que afectan la claridad de la invención fueron corregidas. Así las cosas, estas objeciones deben darse por superadas.

En cuanto a las objeciones relacionadas con los resultados a alcanzar, deseo señalar que las Reivindicaciones 3 y 19 están en términos de la Reivindicación 1, y la Reivindicación 1 define claramente sus características técnicas esenciales, como lo son las etapas del método de fabricación de una formulación de polvo seco, el cual comprende:

- Una etapa de *co-triturado* en molino de chorro del glicopirrolato no micronizado y el estearato de magnesio con gas para molienda el cual tiene una humedad por debajo del 20% de humedad relativa.
- una etapa de *acondicionamiento* que incluye la exposición de las partículas compuestas micronizadas a condiciones de humedad en un rango de 10% a 95% de humedad relativa con temperaturas entre los 5°C y 88°C al menos durante 60 minutos

Por lo tanto, al ser las Reivindicaciones 3 y 19 dependientes de la Reivindicación 1, estas también se encuentran claramente definidas estructuralmente por las características técnicas de la Reivindicación 1. De esta manera, los resultados a alcanzar contenidos en las Reivindicaciones 3 y 19 no se refieren a cualquier método que llegue a dichos resultados, sino al método caracterizado por la serie de pasos de la Reivindicación 1 en

donde adicionalmente, la fracción de la formulación co-triturada en molino de chorro acondicionada, que es superior a 10 μm , está entre el 20% y el 5% en volumen o masa (Reivindicación 3) y que el glicopirrolato amorfo vuelva a cristalizar después de la co-tritura en molino de chorro (Reivindicación 19).

Así entonces, de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) los resultados a alcanzar son permitidos siempre y cuando la invención se encuentre debidamente definida por sus características estructurales esenciales.¹ Así las cosas, debido a que el método de dichas reivindicaciones está caracterizado estructuralmente, las expresiones a las que se refiere el Examinador no solo son aceptables sino que permiten entender con mayor claridad la invención.

En cuanto a las objeciones de claridad de las Reivindicaciones 18 a 28, las cuales no definen claramente sus dependencias, como se indica anteriormente, se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado donde estas reivindicaciones son corregidas de tal forma que se definen en términos de la Reivindicación independiente 1 y las Reivindicaciones 20 y 27.

Con respecto a las objeciones elevadas para las antiguas Reivindicaciones 29 a 32 (nuevas reivindicaciones 33 a 34). Deseo señalar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se han incluido dos nuevas Reivindicaciones en donde se menciona la presencia del indacaterol y la mometasona como compuestos activos los cuales tiene sustento en las páginas 50-52 del Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, en cuanto a las objeciones relacionadas con la caracterización de un producto haciendo uso del proceso, deseo llamar la atención del Examinador en cuanto al hecho que el Solicitante puede reclamar la totalidad del concepto inventivo el cual está descrito de la mejor manera conocida por el mismo. De igual forma, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) establece que las reivindicaciones de productos definidas en términos de proceso de fabricación son admisibles siempre y cuando sean novedosas e inventivas y no se puedan definir por sus

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8

características estructurales². En este caso particular, la composición reclamada es únicamente el producto resultante del método definido en la Reivindicación 1, el cual define etapas específicas como las etapas de co-triturado y acondicionamiento, y condiciones de operación únicas del proceso como los rangos de humedad relativa y temperatura. Así las cosas, y teniendo en cuenta que no se presentan objeciones de novedad de la presente invención frente al arte previo citado por el Examinador, señalo que en las antiguas Reivindicaciones 29 a 32 (nuevas Reivindicaciones 32-34), reclaman de la mejor manera conocida por el solicitante el producto resultante del método reclamado en la Reivindicación 1, por lo cual las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones se dan por superadas.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

En el señalado Oficio 4846 el Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	US2014080890	<i>"Use of glycopyrrolate for treating Tachycardia"</i>	20 de marzo de 2014
D3	US20080063719	<i>"Pharmaceutical Compositions"</i>	13 de marzo de 2008

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D2 y D3. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere a un método de fabricación de una formulación de polvo seco; el cual comprende co-triturar en molino de

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.10

chorro el glicopirrolato no micronizado y el estearato de magnesio con gas para molienda a una humedad por debajo del 20% de humedad relativa para producir partículas compuestas micronizadas, en las que las partículas compuestas micronizadas se someten entonces a una etapa de acondicionamiento que incluye la exposición de las partículas compuestas micronizadas a condiciones de humedad en un rango de 10% a 95% de humedad relativa con temperaturas entre los 5°C y 88°C al menos durante 60 minutos

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Examinador, considero a D2 como el arte previo más cercano a la presente invención, debido a que divulga un método de fabricación de partículas micronizadas que comprenden glicopirrolato y estearato de magnesio el cual comprende dos etapas, la primera consiste en co-triturar glicopirrolato y estearato de magnesio en un molino de chorro utilizando un gas para molienda que es helio y humedad relativa entre 30-70%. La segunda etapa del proceso de elaboración de partículas co-trituradas es la etapa de acondicionamiento que consiste en someter a las partículas co-trituradas a condiciones de humedad específicas (Párr. [0140]).

Así entonces, el método revelado en D2 difiere en sus condiciones de operación del método revelado en la presente invención, lo cual, a diferencia de la opinión del Examinador, si tiene una incidencia significativa en las propiedades finales del polvo seco resultante.

Así mismo, vale la pena resaltar que D2 no menciona nada acerca del rango de temperaturas manejado en la etapa de acondicionamiento mientras que la presente invención considera las Formulaciones 2, 4, 6, 7 y 8, analizadas en las páginas 76 a 80 del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud. Todas estas formulaciones (glicopirrolato no micronizado y el estearato de magnesio) están sujetas a una etapa inicial de co-triturado en molino de chorro en condiciones secas (<20% de humedad relativa) y luego se acondicionan. Más específicamente fueron usadas las condiciones de operación enumeradas en la siguiente tabla.

Tabla 1: condiciones de operación del método reclamado en la Reivindicación1 para las Formulaciones 2, 4, 6, 7 y 8

Formulación	Temperatura (°C)	Humedad Relativa (%)
2	25	60
4	50	50
6	6	86
7	24 ± 3	45 ± 5
8	24 ± 3	45 ± 5

Como se indica en la página 78 del Capítulo Descriptivo,

“las formulaciones co-trituradas en molino de chorro de acuerdo con la presente invención tienen incluso mejores distribuciones iniciales del tamaño de partícula ($t = 0$) la cuales se retienen después del acondicionamiento incluyendo la exposición del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a la humedad y a temperaturas entre 5°C hasta 88°C por un periodo de tiempo de por lo menos 60 minutos”.

Así entonces, los experimentos anteriormente mencionados demuestran de manera clara que usar no solo parámetros de humedad relativa sino también una amplia gama de temperaturas contribuye significativamente a la obtención de mejores distribuciones iniciales del tamaño de partícula del polvo seco resultante. Una vez más vale la pena resaltar que este parámetro no es tenido en cuenta en D2.

Por otra parte, el Examinador señala que las diferencias de la presente invención con D2, serían obvias a la luz de las enseñanzas de D3, debido a que D3 enseña métodos de fabricación de partículas micronizadas incluyendo una humedad relativa del 60%, una temperatura de 25°C y un tiempo de al menos 60 minutos durante la etapa de acondicionamiento para obtener partículas de glicopirrolato y estearato de magnesio

En cuanto a este particular, difiero considerablemente de la opinión del Examinador toda vez que adjunto a este memorial se presenta la declaración de Susan Snape, quien es uno de los inventores nombrados de D2 documento US2014080890. En su declaración, Susan sugiere preguntarse

"¿por qué una persona versada en la materia estaría motivada para usar exactamente esos valores de la Humedad Relativa, aún más si la técnica anterior tiene una enseñanza contraria?".

En su Declaración, Susan afirma en la página 2, sección 5 que:

"El desarrollo de una formulación en polvo seco de glicopirrolato fue objeto de una amplia experimentación debido a su absorción de humedad, lo que finalmente limitó la estabilidad del medicamento. La investigación en ese momento se centró en medidas para aumentar la humedad durante la fabricación con el fin de reducir o eliminar el contenido amorfo de glicopirrolato dentro de la formulación".

Adicionalmente, Susan afirma en las páginas 3 y 4, sección 8 que:

"Ninguna de las referencias en D2, párrafo [0135], revela información relacionada con glicopirrolato. Por lo tanto, no había indicación en las referencias de lo que funcionaría para glicopirrolato. Las referencias tampoco sugieren reducir la formación de contenido amorfo en el glicopirrolato moliendo en condiciones secas, especialmente por debajo del 20% de HR. Es más, personas que trabajamos en el campo habríamos intentado explorar humedades más altas en lugar de menores de acuerdo a las enseñanzas de los párrafos [0135] de D2 "co-triturar bajo mayor humedad puede reducir la generación de material amorfo" y [0139] de D2 "Ejemplos de Las condiciones de micronización adecuadas incluyen aumento de la humedad relativa (por ejemplo, 30-70%)".

Así las cosas, ha diferencia de la opinión del Examinador, y teniendo en cuenta la declaración presentada, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva. En el presente caso, nada en D3, el cual también maneja humedades relativas altas, hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar el método de D2, omitiendo además las diversas diferencias en las condiciones de operación de la presente invención y las divulgadas en D2.

Finalmente, deseo llamar la atención del Examinador sobre las Formulaciones 13a, 13b, 13c y 13d, que se analizan en las páginas 83-91 del Capítulo Descriptivo de la presente invención. La página 18 de la presente solicitud describe estas formulaciones como:

- Formulación 13a: glicopirrolato molido por chorro solo usando condiciones secas de <20% HR (2.8-3.5% HR).
- Formulación 13b: glicopirrolato molido por chorro solo usando una humedad elevada (31.6-36.2% HR).
- Formulación 13c: glicopirrolato molido por chorro compartido y estearato de magnesio usando un gas de molienda que tiene una humedad elevada (32,4-37,1% de HR).
- Formulación 13d: glicopirrolato molido por chorro compartido y estearato de magnesio usando un gas de molienda que tiene una humedad <20% HR (3.4-3.9% HR).

La Formulación 13a ilustra el desafío técnico que enfrenta la persona versada en la materia que trabaja con glicopirrolato micronizado cuando se tritura en condiciones secas, el glicopirrolato recién molido por chorro contenía cantidades sustanciales de material amorfo (como se muestra en la Figura 37), lo que lleva a la formación de grandes aglomerados. Estos grandes aglomerados permanecieron durante todo el proceso de acondicionamiento con un D_{90} que nunca cayó por debajo de 1070 μm , medido por análisis de tamaño de partícula seca.

La Formulación 13b se molió en condiciones húmedas, esto va en concordancia con las enseñanzas de D2 y D3, el glicopirrolato recién molido por chorro no contenía material amorfo lo cual resuelve el problema ilustrado por la Formulación 13a (como se demuestra en la Figura 38). Las condiciones de molienda húmedas reducen la formación del material amorfo en la superficie del glicopirrolato micronizado. En ausencia de material amorfo superficial, las partículas en consecuencia no forman grandes aglomerados y permanecen respirables. El análisis del tamaño de partículas húmedas y secas mostró que esta formulación de glicopirrolato recién micronizada permaneció estable durante todo el proceso de acondicionamiento con un D_{90} que nunca excedió los 11,1 μm .

Formulación 13c, en esta formulación se molió no solo en condiciones húmedas, sino también con estearato de magnesio (descrito como agente de control de fuerza tanto en D2 como en D3), las formulaciones de glicopirrolato y estearato de magnesio contenían material amorfo mínimo (como se muestra en la Figura 39). Se descubrió que la combinación de la humedad y el estearato de magnesio reducía tanto la eficiencia de molienda (tamaños de partícula superiores) como el material amorfo retenido, dando como resultado valores de D_{90} de entre 256 y 306 μm . Este resultado demuestra que el estearato de magnesio no necesariamente da como resultado una distribución mejorada del tamaño de partícula según lo afirma el Examinador. Los valores de D_{90} para las Formulaciones 13b y 13c no excede los 11.1 μm para una formulación sin estearato de magnesio, mientras que el D_{90} oscila entre 256-306 μm para la formulación que contiene estearato de magnesio.

Finalmente, la Formulación 13d, la formulación reclamada en la presente solicitud mostró que cuando se molieron en condiciones secas con estearato de magnesio, las formulaciones de glicopirrolato y estearato de magnesio contenían material amorfo. Sin embargo, sorprendentemente, el análisis del tamaño de partículas húmedas y secas mostró que la Formulación 13d tenía consistentemente la mejor distribución del tamaño de partículas para D_{10} , D_{50} o D_{90} en todos los puntos de tiempo en comparación con las Formulaciones de control 13a-c, permaneciendo estable y sin aglomeración durante todo el proceso de acondicionamiento con un D_{90} que nunca supera los 6,2 μm .

Estos resultados no solo muestran que la presente invención es novedosa e inventiva frente al arte previo citado gracias a que considera parámetros de temperatura y humedad relativa diferentes y en contra vía a las enseñanzas de D2 y D3, sino que también muestra claramente un efecto sorprendente en cuanto a la distribución del tamaño de partícula, la estabilidad de la formulación y la poca generación de aglomerados.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que

indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.³

De esta manera, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado⁴. En el presente caso, nada en D3 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar el método de D2 para llegar al método de la presente invención o a esperar que las Formulaciones reclamadas mostrarán una mejor distribución de partícula, este resultado sorprendente se encuentra soportado en los Ejemplos de la presente invención.

Por lo tanto, considero que las Reivindicaciones 2 a 35 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

Por otra parte, vale la pena resaltar que, los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque, aunque D2 revela un método de obtención de polvo seco con similitudes al de la presente invención, no hay mención o incluso sugerencia alguna en D3 que hubiera motivado a la persona normalmente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares para llegar a la presente invención. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D2 y D3 sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. En particular,

³ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

⁴ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

D2 enseña condiciones de operación de humedad relativa entre 30%-60% mientras que D3 comprenden valores de 60% de humedad relativa y temperaturas de 25°C, condiciones que difieren considerablemente con respecto al método reclamado en la presente invención.

Por lo tanto, las objeciones elevadas por la SIC intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un si se tratara de armar un rompecabezas. De hecho, la simple mención algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona normalmente versada en la materia a obtener la estructura específica de los compuestos de la presente invención.

VI. CONCESIÓN EN OTROS PAÍSES

Finalmente, deseo añadir que la presente invención ha sido concedida en Australia (Patente No. AU2015314272), Nueva Zelanda (Patente No. NZ728435), Taiwán (Patente No. TW201617072), Ucrania (Patente No. UA115958), Japón (Patente No. JP2017527621), Corea (Patente No. KR101927960), Singapur (Patente No. SG11201700536X) y El Salvador (Patente No. SV2017005403), en donde se reconoció el nivel inventivo a la luz del mismo arte previo citado para la presente solicitud. Ahora bien, a pesar que las concesiones en otras jurisdicciones no tienen un carácter vinculante que obligue a la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) a conceder una patente en Colombia, es importante resaltar que los estándares de patentabilidad son semejantes a nivel mundial y las concesiones en otros países sí dan luces e indicios de la patentabilidad de una invención, como sucede en el presente caso.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la

Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VIII. ENTREVISTA CON EXAMINADOR

Además de este memorial de respuesta, he solicitado una entrevista en las oficinas de la Dirección de Nuevas Creaciones con el fin de discutir con el Examinador temas que Considero de importancia para el trámite. Atentamente solicito no se resuelva este expediente hasta después de llevar a cabo dicha reunión

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 35 reivindicaciones.
2. Declaración de la Dr. Susan Snape.
3. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un método de fabricación de una formulación de polvo seco; el método comprende co-triturar en molino de chorro el glicopirrolato no micronizado y el estearato de magnesio con gas para molienda el cual tiene una humedad por debajo del 20% de humedad relativa para producir partículas compuestas micronizadas, en las que las partículas compuestas micronizadas se someten entonces a una etapa de acondicionamiento que incluye la exposición de las partículas compuestas micronizadas a condiciones de humedad en un rango de 10% a 95% de humedad relativa con temperaturas entre los 5°C y 88°C al menos durante 60 minutos
2. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que el acondicionamiento se inicia dentro de los 30 minutos de completar la molienda, dentro de los 25 minutos, dentro de los 20 minutos, dentro de los 15 minutos, dentro de los 10 minutos, dentro de los 5 minutos, inmediatamente después de completar la co-tritura en molino de chorro del glicopirrolato y del estearato de magnesio.
3. El método conforme a las Reivindicaciones 1 y 2, en el que la fracción de la formulación co-triturada en molino de chorro acondicionada, que es superior a 10 μm es menos del 20% en volumen o en masa, en la que la fracción que es superior a 10 μm es menos del 15% en peso o en masa, en la que la fracción que es superior a 10 μm es menos del 10% en volumen o masa, o en la que la fracción que es superior a 10 μm es menos del 5% en volumen o masa, inmediatamente después de co-triturar en molino de chorro y después del proceso de acondicionamiento como se determina adecuadamente por un equipo de difracción láser.
4. El método conforme a la Reivindicación 1, en donde el estearato de magnesio es co-triturado en molino de chorro en una cantidad de, 3% a 15% (p/p) de estearato de magnesio por el peso de la combinación co-triturada en molino de chorro del glicopirrolato y el estearato de magnesio.
5. El método conforme a la Reivindicación 4 en donde el estearato de magnesio es co-triturado en molino de chorro en una cantidad de 4% a 10% (p/p) de estearato de magnesio por el peso de la combinación co-triturada en molino de chorro del

glicopirrolato y el estearato de magnesio.

6. El método conforme a las Reivindicaciones 4 y 5 en donde el estearato de magnesio es co-triturado en molino de chorro en una cantidad de 5% a 7.5% (p/p) de estearato de magnesio por el peso de la combinación co-triturada en molino de chorro del glicopirrolato y el estearato de magnesio.

7. El método conforme a la Reivindicación 1, en donde la humedad de acondicionamiento está en el intervalo de 10% -95% de HR, 30-90% de HR, 45-90% de HR, 50-88% de HR, 60-87% de HR.

8. El método conforme a la Reivindicación 7, en donde la etapa de acondicionamiento además comprende el someter partículas compuestas micronizadas a una atmósfera de ventilación que tiene una humedad relativa en el intervalo de 10% -95% de HR, 30-90% de HR, 45-90% de HR, 50- 88% HR, 60-87%, en el que la atmósfera es aire.

9. El método conforme a la Reivindicación 8, en el que la atmósfera de ventilación pasa sobre y a través de una cama de polvo que comprende partículas compuestas micronizadas a una tasa de menos de 100 cm³/s, menos de 10 cm³/s, menos de 5 cm³/s, menos de 2 cm³/s, menos de 1 cm³/s, menos de 0,8 cm³/s, menos de 0,6 cm³/s, menos de 0,4 cm³/s, menos de 0,2 cm³/s, menos de 0,1 cm³/s, alrededor de 0,001 cm³/s.

10. El método conforme a la Reivindicación 9, en el que la relación en volumen de la atmósfera de ventilación de un polvo a granel vertido es un rango de 1: 1 a 10.000.000: 1.

11. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la etapa de acondicionamiento se lleva a cabo durante un rango de 75 minutos a 48 horas.

12. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la etapa de acondicionamiento incluye la exposición de las partículas de material compuesto micronizado a una temperatura en el intervalo de 10°C a 50°C.

13. El método conforme a la Reivindicación 12, en el que la etapa de acondicionamiento incluye la exposición de las partículas de material compuesto

micronizado a una temperatura en el intervalo de 24°C a 50°C

14. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que las partículas compuestas micronizadas se mezclan con un portador seleccionado de un grupo que comprende: la lactosa, lactosa anhidra, monohidrato de alfa-lactosa después de la etapa de acondicionamiento.

15. El método de acuerdo con la Reivindicación 14 en donde el portador es lactosa anhidra.

16. El método de acuerdo con la Reivindicación 14 en donde el portador es monohidrato de alfa-lactosa.

17. El método conforme a la Reivindicación 14, en el que las partículas compuestas micronizadas están presentes en una cantidad de 0.5% a 5% en peso de la formulación.

18. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la etapa de acondicionamiento ocurre al distribuir las partículas compuestas micronizadas sobre una superficie, en donde la etapa de acondicionamiento ocurre sobre una bandeja.

19. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la etapa de acondicionamiento implica exponer las partículas de material compuesto micronizado a la humedad durante suficiente tiempo para que el glicopirrolato amorfo vuelva a cristalizar después de la co-tritura en molino de chorro, según se determina por la sorción dinámica del vapor.

20. El método según la Reivindicación 1, en el que la etapa de acondicionamiento implica la agitación del polvo, en donde la agitación es una agitación del polvo intermitente.

21. El método conforme a la Reivindicación 20, en el que la agitación del polvo ocurre dentro de los 30 minutos siguientes a la finalización de la molienda, dentro de los 25 minutos, dentro de los 20 minutos, dentro de los 15 minutos, dentro de los 10 minutos, dentro de los 5 minutos, inmediatamente después de la finalización de la molienda del glicopirrolato y el estearato de magnesio.

22. El método conforme a la Reivindicación 20 en el que la agitación del polvo implica una cama fluidificada.
23. El método conforme a la Reivindicación 1 en el que el gas de molienda tiene una humedad inferior al 15% de humedad relativa, inferior al 10% de humedad relativa, inferior al 5% de humedad relativa, inferior al 2,5% de humedad relativa.
24. El método conforme a la Reivindicación 1 en el que el gas de molienda es aire, nitrógeno o helio, o una combinación de los mismos.
25. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la co-tritura en molino de chorro se lleva a cabo a una velocidad de alimentación del polvo media comprendida entre 0,1 y 50 g/min, a una velocidad de alimentación entre 0,5 y 40 g/min, a una velocidad de alimentación entre 1 y 30 g/min, a una velocidad de alimentación entre 1,5 y 25 g/min, a una velocidad de alimentación entre 0,1 y 20 g/min, a una velocidad de alimentación entre 0,5 y 15 g/min, a una velocidad de alimentación entre 1 y 10 g/min, a una velocidad de alimentación entre 1,5 y 5 g/min.
26. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la co-tritura en molino de chorro se lleva a cabo a una presión de entrada de entre 3 y 12 bares, a una presión de entrada de entre 4 y 10 bares, o a una presión de entrada de entre 5 y 9 bares.
27. El método conforme a la Reivindicación 1, en el que la co-tritura en molino de chorro se lleva a cabo a una presión de molienda de más de 2 bares por debajo de la presión de entrada.
28. El método conforme a la Reivindicación 27, en donde la presión de molienda se lleva a cabo entre 1 y 10 bares, a una presión de entre 2 y 8 bares o a una presión de entre 3 y 7 bares.
29. El método conforme a la Reivindicación 1, en donde la formulación de polvo seco comprende un agonista adrenérgico receptor beta-2.
30. El método conforme a la Reivindicación 1, en donde la formulación de polvo seco comprende un agente activo seleccionado de un grupo que comprende salmeterol,

indacaterol y mometasona

31. Una composición obtenida por el método de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 28, que además comprende un agonista adrenérgico receptor beta-2, seleccionado de un grupo que comprende; albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, indacaterol, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

32. Una composición conforme a la Reivindicación 31 donde el agonista adrenérgico receptor beta-2 es maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

33. Una composición obtenida por el método de acuerdo a las Reivindicaciones 1 a 28 , que además comprende indacaterol y mometasona.

34. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 33 en donde la composición es maleato de indacaterol y furoato de mometasona.

35. Un método de fabricación de una formulación de polvo seco; el método comprende co-triturar en molino de chorro el glicopirrolato no micronizado y el estearato de magnesio con gas para molienda el cual tiene una humedad inferior al 20% de humedad relativa para producir partículas compuestas micronizadas, en donde las partículas compuestas micronizadas se someten entonces a una etapa de acondicionamiento que incluye la exposición de las partículas compuestas micronizadas a condiciones de humedad con temperaturas entre los 5°C y 88°C en un rango de 10% a 95% de humedad relativa durante al menos 10 minutos.