

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN 7931**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el  
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

**CONSIDERANDO**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de diciembre de 2000, bajo el número 00092015, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HIDROCLORURO DE EPINASTINA EN LA MODIFICACIÓN CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSIÓN".

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

**TERCERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 26 de mayo de 2003, el doctor Emilio Ferrero, informó sobre el cambio de nombre de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, por el de BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

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

**QUINTO:** Que mediante escritos radicados el 6 de julio 2006 y 16 de enero de 2007, el solicitante atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio, los cuales, se ajustan a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 y, a raíz de dichas modificaciones, el título de la invención quedó: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE EPINASTINA EN LA MODIFICACIÓN CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSIÓN".

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

7931

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 7931**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

**SEPTIMO:** Que las nuevas reivindicaciones 1 a 8 contenidas en los folios 138 y 139, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**1. Objeto de la invención**

La invención propone un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión.

Según la descripción, el compuesto epinastina (3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz-[c,f]imidazol[1,5-a]azepina) pertenece al grupo de las 2-aminoimidazolininas y representa una sustancia terapéuticamente eficaz que se distingue, ante todo, por su efecto antialérgico y antihistaminérgico. A partir del estado de la técnica son conocidos procedimientos para la preparación de clorhidrato de epinastina. En el documento EP 35749, el clorhidrato de epinastina se obtiene a partir de una solución metanólica con éter. El documento DE 4102148 da a conocer la formación de clorhidrato de epinastina por reacción de la base de epinastina libre con HCl libre en dimetilformamida. Mediante los procedimientos mencionados, el clorhidrato de epinastina no siempre se puede preparar en forma pura o resulta en diferentes modificaciones cristalinas. A este respecto, es conocida una modificación que funde a aproximadamente 250° a 263°C y otra que funde a aproximadamente 275°-281°C. Mediante el empleo de alcoholes, propuesto en el documento EP 35749, en la precipitación de clorhidrato de epinastina se produce una pérdida de calidad por una descomposición paulatina del producto. El procedimiento para la preparación del clorhidrato de epinastina, dado a conocer por el documento DE 4102148, incluye la utilización de dimetilformamida que, en virtud de su elevado punto de fusión, en el secado solo puede ser eliminado del producto del procedimiento a elevadas temperaturas. Esto conduce a que el producto comience a fundirse en parte y que se coloree.

De acuerdo con la presente solicitud, se propone un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en el que se eviten los inconvenientes que se manifiestan en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

Concretamente, lo que se reclama es un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina de la fórmula I (ver folio 138) mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- una primera etapa, en la que base de epinastina de la fórmula II (folio: 138) se suspende en agua y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del pH >7;
- una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 7931**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

- continuación, se separa el agente de extracción; y,
- Una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula I se precipita a partir de la solución acuosa a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH <6, y se seca.

**2. Determinación del estado de la técnica**

**2.1 Fecha determinante para el análisis comparativo**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 3 de diciembre de 1999, que corresponde a la fecha de la prioridad reclamada respecto de la solicitud DE19958460.5. La prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 122, 153 y 162 del expediente en estudio.

**2.2 Documentos del estado de la técnica**

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

| N° | Documento          | Título                                                                        | Fecha de Publicación     |
|----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1  | EP 0035749         | Heterocyclische Verbindungen, ihre Herstellung und Verwendung                 | 16 de septiembre de 1981 |
| 2  | US 5306726         | 3-aryl-2-hydroxypropionic acid derivatives and analogs as Hypoglycemic agents | 26 de abril de 1994      |
| 3  | HU 223074          | Eljárás paroxetin-hidroklorid-hemihidrát előállítására paroxetinbázisból      | 30 de marzo de 1998      |
| 4  | Libro <sup>1</sup> | Química Orgánica                                                              | 1976                     |

**2.3 Sobre el estado de la técnica**

La anterioridad EP0035749 se relaciona con compuestos heterocíclicos, dentro de los cuales está epinastina, que además menciona específicamente a la epinastina clorhidrato de alto punto de fusión, es decir, 275° a 280°C (ver folio: 118), tal como el compuesto que se obtiene mediante el procedimiento de la presente solicitud (ver folios 117 a 119).

<sup>1</sup> MORRISON R. T. "Química Orgánica". Fondo Educativo Interamericano S.A. Chile. 1976.

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 7931**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

Por su parte, el documento US 5306726 menciona *previamente* la preparación de sales de clorhidrato de derivados de ácido de 3-(fenil, croman-2-il, benzofuran-5-il o benzoxazol-5-il)-2-(hidroxi o mercapto) propiónico, donde se agrega un equivalente molar de HCl al compuesto y un exceso de ácido; también se emplea un solvente para ayudar a precipitar la sal, (corresponde a las primeras dos etapas del proceso de la presente solicitud), donde dicho solvente puede ser, por ejemplo, acetato de etilo, que es sabido que es un solvente no miscible con el agua, tal como se dice en la reivindicación 1 de la actual solicitud; de hecho, este solvente es mencionado en la descripción de la actual solicitud como uno de los posibles solventes a emplear en el proceso (ver folios 142 a 145).

Adicionalmente, el documento HU 223074 menciona *previamente* la preparación de clorhidrato de paroxetina hemihidrato que comprende la disolución de paroxetina en alcohol de 1 a 3 carbonos y ajustando el pH a  $>7$  en una solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl) (se observa que ya era conocido poner en contacto un compuesto con HCl acuoso a un pH  $> 7$  para que se disuelva, y hacer una extracción con un solvente orgánico). (Ver folios 146 a 148).

Por lo demás, el libro "Química Orgánica" menciona *previamente* conceptos básicos de reacciones de compuestos con grupo amino (la paroxetina tiene grupo amino,  $\text{NH}_2$ ), entre las que se encuentran la obtención de sales de clorhidrato por reacción con HCl acuoso en solución. También se revela allí que un compuesto orgánico insoluble en agua (como es el caso de epinastina) que se disuelve en HCl acuoso debe ser de carácter básico (que es lo que sucede en la actual solicitud, cuando se dice que el pH es  $>7$ ). (Ver folios 149 a 152).

### 3. Nivel inventivo

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

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

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

*"El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento*

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 7931**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

*de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.<sup>2</sup>*

Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para *un experto medio en la materia*, y de conformidad con el estado de la técnica que existía en ese momento, resulta obvia y se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma.

Es de *conocimiento general* que al hacer una extracción con un disolvente orgánico, se debe separar dicho solvente del compuesto a extraer, y éste habitualmente se precipita para poder hacer dicha operación de separación. En la formación de sales, como es este caso, de clorhidratos, es normalmente conocido que se ponga en contacto el compuesto extraído con un exceso de HCl a un pH ácido (<6) y someter a un proceso de secado.

Los documentos D1-D4 ó D2-D3 ó D1-D2 ó D3-D4 le sugieren al *experto medio en la materia* el objeto de la presente solicitud. Por lo demás, las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial respecto al arte anterior, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que el procedimiento reivindicado resulta obvio para dicho *experto*.

Así, pues, el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en el que se eviten los inconvenientes que se manifiestan en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, se resuelve mediante *los conocimientos generales de preparación de aminas* señalados, por ejemplo, en el libro "Química Orgánica", junto con los documentos citados que mencionan la preparación de clorhidratos; de igual modo, a lo largo de la solicitud no hay una comparación formal con respecto al arte anterior, es decir, donde se involucren datos y/o ensayos donde se pueda apreciar que el proceso de la presente solicitud sí presenta las ventajas que se mencionan en la descripción.

El resultado obtenido, es decir, el procedimiento de preparación de clorhidrato de epinastina, no es inesperado.

Es decir, con el procedimiento propuesto no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, toda vez que es *común* obtener clorhidratos de compuestos de carácter básico sometiendo el compuesto base a HCl acuoso, hacer una extracción con un solvente no miscible con el agua tal como un éster de ácido acético y hacer la respectiva precipitación agregando más HCl, de manera que disminuya el pH a la escala de acidez y pueda lograrse la obtención del clorhidrato en forma sólida, para después someterlo a un proceso de secado.

<sup>2</sup>PROCESO 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 27 de julio del 2005.

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCION 7931**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

Como se observa, la invención de la solicitud se encuentra dentro de la línea normal de desarrollo de la tecnología que *un experto medio en el oficio* podría seguir a partir de las enseñanzas del estado del arte y, por ello, no representa un salto tecnológico sobre lo conocido.

**4. Respuesta del solicitante**

Sobre los comentarios del solicitante a la notificación de fondo, conviene realizar las siguientes consideraciones:

- El solicitante afirma que: *"... En cuanto al proceso descrito en D1 es necesario anotar que le mismo presenta algunas desventajas. Así, el clorhidrato de epinastina no siempre se puede obtener en forma pura o se obtiene en diferentes modificaciones cristalinas... el uso de alcoholes en la precipitación de cloruro de epinastina propuesto en D1 resulta en una pérdida de calidad debido a la descomposición gradual del producto... uno de los objetivos de la presente invención era precisamente el de proveer un proceso para la obtención de cloruro de epinastina el cual evitara las desventajas que presentaba el proceso conocido en el estado de la técnica,... dicho problema se resolvió eliminando la adición de un alcohol con el fin de precipitar el clorhidrato de epinastina y por lo tanto garantizando una elevada calidad del producto obtenido..."* (ver folios 160 y 161).

Si bien en D1 emplean un alcohol para la precipitación del clorhidrato de epinastina, en D2 ya se contemplaba la posibilidad de emplear solventes orgánicos no miscibles tal como el acetato de etilo en la obtención de clorhidratos. Asimismo, es bien conocido por *un experto medio en la materia* el empleo de solventes para ayudar a la precipitación de sales, y dentro de los convencionales se encuentran los ésteres de ácido acético, como el acetato de butilo o de etilo, también el tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, etc. El ensayo con estos solventes es propio de *la rutina de investigación*, y se debe hacer para llegar a un compuesto con las características deseadas de estabilidad y calidad, entre otras.

- Dice el solicitante que: *"... los documentos D2, D3 y D4 no se encuentran dirigidos a un proceso de obtención de cloruro de epinastina y por lo tanto no contribuyen a la solución del problema ya que como bien conoce una persona versada en la materia, pequeños cambios en la estructura pueden resultar en importantes cambios en las propiedades de un compuesto..."* (ver folio 161).

En primer lugar, debe quedar claro que lo reivindicado no es un compuesto nuevo, sino que es un procedimiento para obtener una sal de epinastina, que, por lo demás, ya era conocida en el estado de la técnica. En segundo lugar, si bien los documentos D2, D3 y D4 no se relacionan directamente con clorhidrato de epinastina, los documentos D2 y

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN 0007931**  
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. Exp. N° 00092015

D3 sí mencionan un procedimiento de obtención de un clorhidrato, de compuestos diferentes a epinastina, pero que guardan relación en cuando a que se trata de compuestos que tienen un grupo amino; el documento D4 describe un procedimiento de obtención de una sal de amina, como por ejemplo, los clorhidratos. La manera como se describe en estos documentos la obtención de una sal clorhidrato de un compuesto derivado de amina, sugiere la forma de obtención del clorhidrato de epinastina de la presente solicitud, ya que sugieren la etapa de poner en contacto la epinastina con agua y disolución en HCl acuoso a un pH básico ( $>7$ ); es sabido por *un experto medio* que se debe hacer una extracción con un solvente que puede ser no miscible con el agua (según lo visto en las anterioridades) y la separación del agente de extracción y la consecuente precipitación del compuesto de interés que, mediante adición de HCl hasta un pH ácido ( $<6$ ) y secado, se logra obtener el clorhidrato de epinastina.

En consecuencia, teniendo en cuenta que *nunca* se evidenció técnicamente el salto cualitativo en la regla técnica que aduce el interesado, este Despacho concluye que no obstante las argumentaciones del interesado la materia reclamada carece de altura inventiva.

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO:** Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE EPINASTINA EN LA MODIFICACIÓN CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSIÓN".

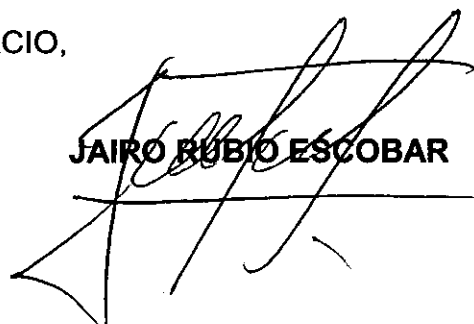
**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso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

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., a los **23 MAR. 2007**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

Doctor  
**EMILIO FERRERO**  
Carrera 4 N° 72 – 35  
Bogotá D.C. ☎

  
**JAIRO RUBIO ESCOBAR**