

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del Decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 7931 de 23 de marzo de 2007, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó 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'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 7 de mayo de 2007, bajo el número 00-092015-00013-0000, el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMB & CO. KG., interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente solicitado.

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó en síntesis, de la siguiente manera:

Argumenta la recurrente: "En primer lugar deseo expresar mi total desacuerdo con las razones expuestas por ese Despacho respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la presente invención cumple con este requisito, necesario para que le sea concedido el privilegio de patente a la misma.

"Respecto al argumento sobre el documento D1 (EP 35749), que describe la obtención de Epinastina a partir de una solución con éter, mi representada considera que si bien en la página 15 del documento EP 35749 aparece un compuesto correspondiente al clorhidrato de Epinastina, con un punto de fusión entre 272 - 278 °C, este no corresponde al compuesto mencionado en la presente solicitud: la modificación cristalina de alto punto de fusión que tiene un punto de fusión entre 275 y 281 °C. Vale tener en cuenta que la forma cristalina de bajo punto de fusión funde a una temperatura entre 250 y 263 °C.

"De esta forma, contrario a la suposición del Examinador, los datos fisicoquímicos presentados en D1 no constan solamente de la forma cristalina de alto punto de fusión sino también de una parte de la forma cristalina de bajo punto de fusión. Por esta razón, el producto presenta un punto de fusión entre el de las dos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

modificaciones cristalinas, y es cercano al de la modificación cristalina de alto punto de fusión, debido (a) su porcentaje en el producto obtenido es mayor. Como se declara en la presente solicitud, el clorhidrato de Epinastina preparado según el procedimiento de D1 tiene más del 5% de la forma cristalina de alto punto de fusión. De acuerdo a ello, el punto de fusión del producto dado en D1 es ligeramente menor que el de la forma pura de alto punto de fusión.

"Por otro lado, D1 en la página 15 menciona un punto de fusión de 284 - 286 °C correspondiente al bromhidrato de Epinastina, una sal diferente al clorhidrato de Epinastina."

Respecto al documento D2 (US 5306726) agrega la recurrente: "la similitud que se encuentra en el ejemplo 5 y después de una revisión de todos los ejemplos, es claro que esta anterioridad no menciona la preparación de ninguna sal en absoluto. La preparación de la sal con ácido clorhídrico puede estar reflejada por el término '-clorhidrato' al final del nombre químico en el título de los ejemplos o '.HCl' en las estructuras de los compuestos. Es claro entonces que ninguno de los ejemplos descritos en D2 corresponde a estas sales. Por esto se considera que D2 no describe la preparación de una sal similar a la obtenida en este proceso.

"Además, con respecto a la expresión 'la formación de sales de clorhidrato de ácido propiónico', esta no tiene mucho sentido: para formar una sal necesita tener grupos básicos. Por ello, Epinastina tiene un grupo amino, que puede formar una sal con dicho ácido. Un ácido como el nombrado por el Examinador no puede formar una sal con otro ácido pero sí con bases como hidróxido de sodio.

"El solicitante asume que el Examinador confunde el termino preparación acidica y la extracción con acetato de etilo para la preparación de la sal. Este tipo de preparación, es usada ampliamente para muchas escalas de laboratorio, no altera el producto en absoluto, pero solamente consiste en la purificación del producto. Después de la reacción como tal, la mezcla de reacción es acidificada por adición de Ácido clorhídrico acuoso.

"La adición de ácido acuoso detiene la reacción y extrae de la mezcla de reacción compuestos como las aminas, usadas usualmente como catalizadores. Después de la separación de la mezcla de reacción, la fase ácida acuosa es extraída (2 o 3 veces) con un solvente orgánico inmiscible con agua, como acetato de etilo. La extracción es hecha para recuperar las pequeñas cantidades de los productos de reacción que pueden ser disueltos en la fase acuosa, así el rendimiento no es reducido por pérdidas. Finalmente, las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO4 y luego los solventes son evaporados."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

Agrega el recurrente "Algunas veces, el lavado con salmuera se utiliza para neutralizar la fase orgánica y extraer más agua antes del secado. Este procedimiento no tiene relación con la preparación de una sal de un compuesto orgánico. Esto no es sugerido o deducido de una manera obvia del estado del arte.

"Así, no hay relación estructural, entre los compuestos descritos en D2 y la Epinastina. Además que existe diferencia significativa entre la preparación como se explicó anteriormente y la síntesis de la sal de clorhidrato de acuerdo a la invención. Esta diferencia está en que en la preparación, el producto orgánico es disuelto y aislado de la fase orgánica, que es purificada de productos como aminas e impurezas solubles en agua que son descartadas.

"En contraste, el proceso de acuerdo a la invención usa ácido clorhídrico acuoso como solvente para un compuesto orgánico y un compuesto orgánico para extraer impurezas. Después de la separación de la fase orgánica, que es descartada en este caso, el producto final es aislado de la fase acuosa por ajuste del pH de la solución.

"Por esto, el proceso de acuerdo a la invención es una forma ventajosa para producir la sal deseada, porque el solvente, ácido clorhídrico, reduce el número de productos químicos que puedan ser contenidos como trazas en el producto final. Lo cual representa una ventaja sobre lo conocido por el estado de la técnica, esto indica indicios de existencia de nivel inventivo ya que de acuerdo al Manual Andino de Patentes: "...se pueden identificar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:-el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior, la sorprendente sencillez de la solución propuesta, el hecho de haber superado dificultades técnicas reales, la originalidad de la solución, el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha." (Manual Andino de patentes, página 81)

Simultáneamente, el proceso de reacción puede ser usado en escala técnica y resulta en un producto muy puro, con respecto a las impurezas y a las formas cristalinas de la sal obtenida. Esto es muy importante en vista que la producción de un compuesto farmacológicamente activo necesita ser producido en gran escala, a costos razonables, con alta pureza para evitar toxicidad y con alta pureza en vista de la estabilidad del producto y en los requerimientos regulatorios.

"En suma, se reitera que no hay relación entre D2 y el proceso de la presente solicitud, desde el punto de vista estructural de los compuestos y sintético de los procesos de preparación, son de naturaleza totalmente diferente y esto es claro para una persona con conocimiento básico de química."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

Respecto al documento D3 (HU 223074) agrega el recurrente "es preciso señalar que, no existe similitud con el proceso reivindicado que usa ácido clorhídrico acuoso como el solvente y Epinastina como compuesto de carácter básico. Con respecto a la etapa de ajuste de pH mayor a 7 en este documento, el término pH 7 es mencionado únicamente una vez en todo el documento, y se refiere a las propiedades físicoquímicas del clorhidrato de Paroxetina Hemihidrato y no a la preparación por sí misma.

"Ni los ejemplos, ni las reivindicaciones mencionan pH 7, no hacen referencia a ácido clorhídrico, pero sí menciona cloruro de amonio, clorhidrato de hidroxilamina, clorhidrato de una amina. Así, la suposición del Examinador de acuerdo a D3, donde afirma que el ácido clorhídrico es usado para ajustar el pH de la solución de Paroxetina en alcohol a un pH mayor de 7, no es correcta. Esta suposición no tiene sentido desde el punto de vista químico: un pH sobre 7 representa un medio básico, y una solución de ácido clorhídrico se caracteriza por tener un pH menor de 7.

"Con respecto al comentario del Examinador, en donde se afirma que era conocido poner en contacto un compuesto con Ácido clorhídrico acuoso a un pH > 7 para que se disuelva y hacer una extracción con un solvente orgánico, se concluye lo siguiente:

- a) D3 no menciona ácido clorhídrico acuoso, pero sí NH_4Cl o $\text{NH}_2(\text{OH}) \cdot \text{HCl}$, que son sales de aminas (NH_2OH con HCl).
- b) Como se explicó arriba, el término pH 7 está en D3 en un sentido muy diferente.
- c) De acuerdo a D3 el compuesto no es disuelto en ácido clorhídrico acuoso sino en alcohol como se estableció anteriormente.
- d) D3 no describe ninguna extracción con solvente orgánico.

"De acuerdo al conocimiento químico, una extracción con un solvente orgánico podría no tener mucho sentido en este caso, porque el solvente básico es un alcohol de 1 a 3 carbonos, como metanol, etanol e isopropanol. Debido a su polaridad, esos tres solventes se caracterizan por ser miscibles con agua en cualquier relación de cantidad. Por su naturaleza orgánica, son miscibles al menos en cierto grado con muchos solventes orgánicos. Así, la adición de un solvente orgánico no originaría dos fases y sería imposible distinguir 2 fases, por lo cual no se podría realizar una separación de dos capas, que es un requerimiento básico para realizar alguna extracción. Así, D3 no describe ninguno de los pasos reivindicados en el proceso reivindicado."

Respecto al documento D4 Libro de Química Orgánica, el recurrente afirma: "este muestra reacciones básicas de compuestos del grupo amino y se aclara en que la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

paroxetina tiene un grupo amino, NH_2 , entre las que se encuentran la obtención de sales de clorhidrato por la reacción con ácido clorhídrico acuoso en solución. También se revela allí que un compuesto orgánico insoluble en agua que es disuelto con Ácido clorhídrico acuoso debe ser de carácter básico”.

A continuación, la recurrente señala que la paroxetina no tiene un grupo NH_2 , presentando la estructura de la misma a folio 185.

“Como se puede ver, la paroxetina no es una amina primaria R-NH_2 , sino una amina secundaria (cíclica). Además, es claro que la estructura de Epinastina tiene propiedades básicas, por su grupo amino. A pesar de ser insoluble en agua, la Epinastina sería soluble en un ácido fuerte, porque forma una sal con dicho ácido por adición de un protón al grupo amino para formar un grupo $-\text{NH}_3^+$ y el correspondiente anión, y la mayoría de sales son solubles en solventes acuosos.

“Sin embargo, no es evidente en absoluto que la relación de protonación sea suficiente para la formación de la sal y de la disolución. Por eso, en la etapa 1 el pH ajustado mayor a 7 no es una prueba de que la Epinastina sea un compuesto básico, pero la cantidad de ácido clorhídrico acuoso a ser adicionado es limitado por el requerimiento de pH mayor igual a 7.”

Continúa la recurrente: “El Examinador afirma que es de conocimiento general que al hacer una extracción con un disolvente orgánico, se debe separar dicho solvente del compuesto a extraer y precipitarse para poder hacer dicha separación, con respecto a este comentario, se señala que se mezclan muchos tipos de métodos químicos. En primer lugar, son extracciones líquido-líquido, que necesitan dos fases inmiscibles, una orgánica y la otra acuosa.

“El compuesto orgánico usualmente será disuelto en la fase orgánica. Estas dos fases serán separadas y la fase acuosa es puesta en contacto nuevamente con un solvente orgánico, y las dos capas son separadas nuevamente. Todas las capas orgánicas serán unidas y procesadas y la fase acuosa será desechada. Este método intenta recuperar pequeñas cantidades de compuesto orgánico que pueda ser disuelto en la fase acuosa para incrementar el rendimiento del compuesto. Este es un procedimiento usual para muchas reacciones químicas, particularmente en pequeña escala, y puede ser usada para compuestos oleosos y cristalinos.

“Hay además, extracciones sólido-líquido, este método ayuda a extraer compuestos orgánicos de material sólido, por calentamiento de sólido con un solvente orgánico que disuelve el compuesto orgánico deseado y finalmente filtrando. El sólido será descartado, este proceso puede ser usado para aislar ciertos ingredientes de plantas. El extracto frecuentemente dará una mezcla de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

diferentes compuestos. Adicionalmente, este es un método para purificar un producto sólido deseado por precipitación, filtración y lavando con solvente frío.

"En la presente solicitud, diferentes métodos son usados en los tres pasos del proceso. En el paso 2, la solución de Epinastina obtenida del paso 1 es extraída con un solvente orgánico que no es miscible con agua, y dicho solvente orgánico es separado. Así, el paso 2 usa una extracción líquido-líquido, pero contrario a un proceso usual el compuesto orgánico deseado es disuelto en la fase acuosa y no orgánica. En el paso 3, el pH de la solución acuosa resultante del paso 2 es ajustada a un pH menor igual a 6, que resulta en la cristalización del producto, que puede ser filtrado y secado. Este es proceso de aislamiento pero no de extracción.

"Respecto a la afirmación de que en la formación de sales de clorhidratos es normalmente conocido que se ponga en contacto el compuesto extraído con un exceso de ácido clorhídrico a un pH ácido y someterlo a un proceso de secado, es preciso señalar que es común usar el HCl para preparar sales de clorhidrato, sin embargo hay otras fuentes de anión cloruro como NH_4Cl en D3. Sin embargo, el exceso de HCl no es obvio, por varias razones:

- a) el compuesto puede ser químicamente inestable en un medio muy ácido y descompuesto cuando un exceso de ácido es usado.
- b) para que la sal resultante pueda ser separada de la mezcla de reacción esta tiene que precipitarse.

"Esto es usualmente realizado por la adición de un solvente miscible con el primer solvente, en el que la sal deseada no sea soluble, o por reducción lenta del volumen del solvente (evaporación). El uso del reactivo para inducir precipitación no es evidente en absoluto.

"El objeto de la presente invención es proveer un proceso para producir el clorhidrato de Epinastina en gran escala bajo condiciones económicas con pureza química y polimórfica de uso aceptable para uso farmacéutico.

"Como el procedimiento reivindica, evita el uso de solventes problemáticos como los alcoholes o la dimetilformamida, el primer problema ha sido resuelto evitando el uso de ciertos solventes que están relacionados con ciertas desventajas. Adicionalmente, el proceso de acuerdo a la invención da un producto Clorhidrato de Epinastina en la modificación de alto punto de fusión puro.

"La figura 1 de la presente solicitud muestra la gráfica DSC: y muestra que el producto obtenido presenta un punto de fusión de 278, 16°C, el cual se encuentra

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

dentro del rango de la modificación cristalina de alto punto de fusión (275-281°C), y significativamente más alto que el producto obtenido de acuerdo al proceso descrito en D1 (EP 35749). Así, el producto de esta reacción se ve como la forma de alto punto de fusión del clorhidrato de Epinastina.

"Además, el DSC muestra solo un pico, de manera que la forma de bajo punto de fusión no fue detectada en el producto obtenido de acuerdo al proceso reivindicado, comparado con el contenido de esta forma en el producto obtenido en D1 (EP 35749). Así la obtención de sólo la forma de alto punto de fusión del clorhidrato de Epinastina, que es importante para la preparación de composiciones farmacéuticas y su estabilidad durante el almacenamiento es alcanzada también.

"Una interesante característica del proceso reivindicado es que el solvente, el reactivo y el aditivo para inducir una precipitación/cristalización es el mismo reactivo químico: ácido clorhídrico acuoso. Este hecho es inusual, ya que en la mayoría de los casos no es posible su uso debido a las propiedades fisicoquímicas del compuesto, por ejemplo la solubilidad de la base y la sal resultante en el solvente.

"Los tres efectos, disolución, formación de la sal y precipitación, son inducidos simplemente por un cambio de concentración de ácido clorhídrico, que adicionalmente resulta en un cambio de pH de la mezcla de reacción. El Examinador falló al citar cualquier arte previo usando un proceso similar. Más aún, a pesar que un proceso pueda ser conocido para otro compuesto diferente de la Epinastina, el comportamiento del otro compuesto puede ser impredecible para una persona versada en la materia ya que propiedades como la solubilidad, se relacionan con la estructura química".

Agrega la recurrente: "Finalmente la presente invención no se ocupa solamente de la formación de sales, también de la preparación de una forma cristalina específica de la sal deseada. La existencia de diferentes formas cristalinas no puede ser predicha, ni su número, ni sus propiedades como el punto de fusión o la solubilidad. Ninguno de los documentos D2-D4 menciona ninguna forma cristalina en absoluto. Por esto, las anterioridades indicadas no dan ninguna base para hacer la presente solicitud obvia.

"Como el proceso de acuerdo a la invención no fue obvio en vista de cualquiera de los documentos citados, ni en vista de una combinación de ellos y por lo tanto tiene ventajas sobre las alternativas conocidas del arte previo, las reivindicaciones gozan de nivel inventivo y entonces cumplen todos los requisitos de patentabilidad, así:

- a) El proceso de acuerdo con D1 (EP 0035749) produce Epinastina

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

conteniendo más de 5% de la forma cristalina no deseable e incluye alcoholes que, incluso en trazas, puede causar descomposición durante el almacenamiento del producto.

b) D2 (US 5306726) no describe la preparación de ninguna sal, este documento no contiene la descripción de la preparación de ninguna sal, solo muestra el clorhidrato de Epinastina y no tiene relevancia para la presente solicitud.

c) D3 (HU 223074) no concierne Epinastina, no involucra el uso de ácido clorhídrico, ni describe pasos similares, ni menciona ninguna forma cristalina, así no hay similitudes del proceso reivindicado.

d) D4 (Libro 'Química Orgánica') no involucra Epinastina ni las formas cristalinas específicas de clorhidrato de Epinastina.

"La obtención de la modificación cristalina de alto punto de fusión de clorhidrato de Epinastina libre de la forma cristalina de bajo punto de fusión, NO es solucionado por el proceso descrito en D1. D1 tiene la desventaja de usar alcoholes como solventes, que pueden promover la descomposición de la sal durante el almacenamiento. Las dos desventajas son superadas por el presente procedimiento, como se muestra en la gráfica de DSC.

"Así, el proceso reivindicado es un avance sobre el proceso conocido del estado del arte previo y además envuelve nivel inventivo, ya que ninguna persona versada en la materia podría haber llegado a esta solución".

Finalmente agrega el recurrente; "aún cuando se comparte la opinión de su Despacho acerca de que la concesión de una patente por parte de otra Oficina, no obliga a la Oficina de Patentes en Colombia a otorgar la misma invención,... la presente invención ha sido otorgada en varios países, dentro de los cuales se encuentra el estudio de patentabilidad favorable efectuado por la Oficina Europea de Patentes y por la Oficina Estadounidense. Aún cuando como lo mencionamos, estas decisiones no obligan a ese Despacho para otorgar la patente de la referencia, sí constituyen un antecedente favorable de patentabilidad, por lo que respetuosamente me permito anexar copia de las patentes números EP 1237 892 y US 6,403,790. Por lo tanto, no debe desatenderse el hecho de que oficinas con un alto nivel de analizar los requisitos de novedad y de nivel inventivo, como lo son la oficina europea y estadounidense hayan reconocido el nivel inventivo de la presente invención".

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos.

NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros 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".

Por su parte, el artículo 18 de la Decisión 486 señala: "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 artículo 48 de la Decisión 486, a su vez prevé: "Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente... Si fuere desfavorable se denegará."

FRENTE AL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en este expediente se encuentra que la solicitud se refiere a un "Procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión" (ver folio 131).

Para impugnar la decisión expuesta en la Resolución 7931 de 23 de marzo de 2007, afirma el recurrente que está en total desacuerdo "con las razones expuestas por ese Despacho respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la presente invención cumple con este requisito, necesario para que le sea concedido el privilegio de la patente a la misma" y agrega: "Respecto al argumento sobre el documento D1 (EP 35749), que describe la obtención de Epinastina a partir de una solución con éter, mi representada considera que si bien en la página 15 del documento EP 35749 aparece un compuesto correspondiente al clorhidrato de Epinastina, con un punto de fusión entre 272 - 278 °C, este no corresponde al compuesto mencionado en la presente solicitud: la modificación cristalina de alto punto de fusión que tiene punto de fusión entre 275 - 281 °C. Vale tener en cuenta que la forma cristalina de bajo punto de fusión funde a una temperatura entre 250 y 263 °C".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

Una vez revisada la reivindicación 1 de la presente solicitud, la cual reclama:

Reivindicación 1: "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 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."

Se encuentra que, como se dijo en anterior oportunidad, las etapas que menciona dicho procedimiento resultan obvias para una persona del oficio normalmente versada en esta materia técnica; el hecho de emplearse agua para suspender un principio activo y ponerlo en contacto con ácido clorhídrico acuoso para obtener su sal clorhidrato, hacer la separación por extracción, precipitar, agregar más ácido y secar, forma parte de la práctica común de obtención de sales de compuestos.

El documento EP 0035749 menciona a la epinastina clorhidrato en sus modificaciones cristalinas; en este documento se menciona el clorhidrato de 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo [1,5-a] azepina (epinastina) cuyo punto de fusión se encuentra en el rango de 283 a 286°C. Como puede observarse la temperatura de punto de fusión es inclusive más alta que la revelada en la presente solicitud (278,16°C) para este compuesto. Una persona del oficio normalmente versada en la materia vería con toda claridad que el rango dado en la anterioridad EP 0035749 corresponde a la sal clorhidrato de epinastina de alto punto de fusión, por lo cual ya había sido sintetizada.

Respecto al documento D2 (US 5306726) señala la recurrente que "la similitud que se encuentra en el ejemplo 5 y después de una revisión de todos los ejemplos, es claro que esta anterioridad no menciona la preparación de ninguna sal en absoluto. La preparación de la sal con ácido clorhídrico puede estar reflejada por el término '-clorhidrato' al final del nombre químico en el título de los ejemplos o '.HCl' en las estructuras de los compuestos. Es claro entonces que ninguno de los ejemplos descritos en D2 corresponde a estas sales. Por esto se considera que D2 no describe la preparación de una sal similar a la obtenida en este proceso..."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

Cabe señalar al respecto que si bien en los ejemplos no se muestran preparaciones de sales farmacéuticas de estos compuestos derivados análogos de ácido 3-aril-2-hidroxipropiónico, si se revisa en las páginas 9 y 10 de dicho documento US 5306726 (ver folio 145), se puede apreciar con toda claridad la preparación de sales catiónicas farmacéuticamente aceptables; en dicho proceso se dice que 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 (que corresponde a las dos primeras 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.

En cuanto a que el documento trata sobre "la formación de sales de clorhidrato de ácido propiónico" se le aclara al recurrente que se mencionan preparaciones de sales farmacéuticas de estos compuestos derivados análogos de ácido 3-aril-2-hidroxipropiónico, es decir, provienen del ácido 3-aril-2-hidroxipropiónico sin ser un ácido, pueden ser: ésteres, amidas, etc., porque el compuesto tiene el grupo COY₁, donde Y₁ significa: hidroxí (se forma el grupo COOH, que sí es el grupo característico de ácido), amino (se forma el grupo CONH₂, que es amida), alcoxi C₁₋₃, fenoxi, entre otros.

En opinión del recurrente: "El solicitante asume que el Examinador confunde el término preparación ácida y la extracción con acetato de etilo para la preparación de la sal. Este tipo de preparación, es usada ampliamente para muchas escalas de laboratorio, no altera el producto en absoluto, pero solamente consiste en la purificación del producto. Después de la reacción como tal, la mezcla de la reacción es acidificada por adición de Ácido clorhídrico acuoso..."

Al respecto, en el documento US 5306726 se menciona una forma de preparación de sales de adición de ácido de los compuestos cuando contienen un átomo de nitrógeno básico y entre los ácidos apropiados para ello se encuentra al ácido clorhídrico. Este documento le sugiere a una persona del oficio normalmente versada en la materia la preparación de sales de clorhidrato de compuestos que tienen un nitrógeno básico; para dicha persona un compuesto con esta característica puede ser que tenga un grupo amino, tal como el compuesto que se muestra en la presente solicitud (epinastina tiene un grupo amino). Por lo anterior, este documento afecta el nivel inventivo de la materia reivindicada.

En cuanto a la diferencia que menciona el recurrente que tiene la presente solicitud con respecto a la anterioridad US 5306726, se puede decir que así no lo mencione explícitamente dicho documento, de todas maneras estos pasos de separación de la fase orgánica y purificación es lo que habitualmente se realiza

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

para separar impurezas en cualquier proceso de síntesis y purificación. La utilización de agua, el solvente universal por excelencia, un solvente no miscible con el agua y la adición de HCl acuoso hasta llegar a pH ácido, son características comunes en un proceso de síntesis.

Continúa el recurrente: "Por esto, el proceso de acuerdo a la invención es una forma ventajosa para producir la sal deseada, porque el solvente, ácido clorhídrico, reduce el número de productos químicos que puedan ser contenidos como trazas en el producto final. Lo cual representa una ventaja sobre lo conocido por el estado de la técnica, esto indica indicios de existencia de nivel inventivo ya que de acuerdo al Manual Andino de Patentes: "...se pueden identificar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como: el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior, la sorprendente sencillez de la solución propuesta, el hecho de haber superado dificultades técnicas reales, la originalidad de la solución, el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha..."

Con relación a este señalamiento cabe decir que, de acuerdo con el capítulo descriptivo de la presente solicitud, la ventaja que se quiere resaltar en la presente solicitud es que no se emplea dimetilformamida sino agua para evitar trazas residuales de dimetilformamida. No se dice que la ventaja radique en el empleo de ácido clorhídrico. En todo caso, se reitera que el agua es el solvente universal, por lo cual es ampliamente utilizado y esto es obvio para una persona normalmente versada en la materia; además, es sabido por esta persona que el ácido clorhídrico acuoso se emplea para obtener sales clorhidrato.

En cuanto al documento D3 (HU 223074) preciso el recurrente que "no existe similitud con el proceso reivindicado que usa ácido clorhídrico acuoso como el solvente y Epinastina como compuesto de carácter básico. Con respecto a la etapa de ajuste de pH mayor a 7 en este documento, el término pH 7 es mencionado únicamente una vez en todo el documento, y se refiere a las propiedades fisicoquímicas del clorhidrato de Paroxetina Hemihidrato y no a la preparación por sí misma..."

Al respecto, revisando nuevamente la anterioridad HU 223074, se encontró que en efecto este documento no le sugiere a una persona medianamente versada en la materia elementos del proceso de la presente solicitud, por cuanto en dicho documento no se emplea el HCl acuoso, sino que emplea una sal de cloruro de amonio para la formación del clorhidrato. Por lo tanto, le asiste razón al recurrente, en cuanto la anterioridad mencionada no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

Por otra parte, respecto al documento D4 -libro de Química Orgánica-, el recurrente afirma: "este muestra reacciones básicas de compuestos del grupo amino y se aclara en que la paroxetina tiene un grupo amino, NH_2 , entre las que se encuentran la obtención de sales de clorhidrato por la reacción con ácido clorhídrico acuoso en solución. También se revela allí que un compuesto orgánico insoluble en agua que es disuelto con Ácido clorhídrico acuoso debe ser de carácter básico...."

En el análisis realizado en el examen de Fondo referido al libro "Química Orgánica" de Morrison, se estaba haciendo la comparación de lo que se decía allí de manera general sobre reacciones de compuestos con grupos básicos como aminas con ácido clorhídrico para obtener clorhidratos; sin embargo, por un error involuntario se escribió "paroxetina" en lugar de "epinastina" que corresponde al compuesto base de la presente solicitud. Como bien lo aclara el recurrente, la epinastina tiene un grupo amino lo que le da su carácter básico, tal como lo sabe una persona del oficio normalmente versada en la materia y ello se corrobora en la literatura normalmente empleada como es, por ejemplo, el libro que se citó en el examen de Fondo realizado por esta Oficina. Este tipo de compuestos al hacerlo reaccionar con HCl acuoso formará su respectivo clorhidrato.

Lo que se dice en la literatura general de Química Orgánica, que es de conocimiento usual de una persona normalmente versada en la materia, junto con la información contenida en los documentos EP 0035749 y US 5306726, sugieren a dicha persona el proceso de obtención de sales de clorhidrato de epinastina de la presente solicitud. Comúnmente se emplea agua, el HCl acuoso y un solvente no miscible con el agua y los cambios de pH hasta llegar a un pH ácido cercano a 7 para obtener dicho tipo de sal clorhidrato, esto es propio de la rutina de investigación en la obtención de sales de clorhidrato.

Señala el recurrente que "es común usar el HCl para preparar sales de clorhidrato, sin embargo hay otras fuentes de anión cloruro como NH_4Cl en D3. Sin embargo, el exceso de HCl no es obvio, por varias razones:

- a) el compuesto puede ser químicamente inestable en un medio muy ácido y descompuesto cuando un exceso de ácido es usado.
- b) para que la sal resultante pueda ser separada de la mezcla de reacción esta tiene que precipitarse...."

Al respecto cabe decir, en primer lugar, que el empleo de un exceso de HCl sí es obvio, porque es una práctica normal, especialmente en la obtención de clorhidratos, de hecho esto se revela en la anterioridad US 5306726; en segundo lugar, habitualmente para la obtención de clorhidratos se emplea el ácido

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

clorhídrico acuoso, es decir, no es un ácido concentrado y se va agregando en alícuotas y midiendo el pH para ver el grado de acidez-basidad que pueda tener la sal a obtener o que se está obteniendo. Así las cosas, es de conocimiento general que no se va a emplear un medio muy ácido, porque como bien lo anota el recurrente se puede descomponer el compuesto, por lo tanto se emplea HCl acuoso. En tercer lugar, un método para separar la sal obtenida es mediante precipitación que habitualmente, previo a este paso, hay otro de separación por extracción con otro solvente el cual es convencional y es el que se utiliza en el procedimiento de la presente solicitud. De hecho en la anterioridad US 5306726 también se habla de la separación por medio de otro solvente para la posterior precipitación de la sal.

El recurrente acepta, por lo demás, que el proceso es conocido puesto que dice en su escrito de recurso que : "...a pesar que un proceso pueda ser conocido para otro compuesto diferente de la Epinastina, el comportamiento del otro compuesto puede ser impredecible para una persona versada en la materia...", lo cual puede ser cierto, no obstante en la práctica normal de investigación de sales se utilizan ampliamente el agua (solvente universal), el ácido clorhídrico acuoso, etapas de extracción con solventes no miscibles con el agua y precipitación de la sal clorhidrato resultante del compuesto que tenga un comportamiento básico (por ejemplo, que tengan grupos amino o nitrógeno básico). Es decir, estos son los elementos de primera elección para obtener sales clorhidrato y son los que emplearía la persona medianamente versada en la materia en primera instancia.

Agrega la recurrente, finalmente, que "...la presente invención no se ocupa solamente de la formación de sales, también de la preparación de una forma cristalina específica de la sal deseada. La existencia de diferentes formas cristalinas no puede ser predicha, ni su número, ni sus propiedades como el punto de fusión o la solubilidad. Ninguno de los documentos D2-D4 menciona ninguna forma cristalina en absoluto. Por esto, las anterioridades indicadas no dan ninguna base para hacer la presente solicitud obvia..."

Al respecto se advierte que aún cuando las anterioridades no se refieran específicamente a la forma cristalina del clorhidrato de epinastina, de todas maneras afectan el nivel inventivo del procedimiento descrito en la actual solicitud, como se ha visto a lo largo del análisis realizado. Los pasos mostrados en dicho procedimiento son etapas habituales en la obtención de cualquier sal clorhidrato y con el paso de la precipitación es claro que se obtendrá un sólido cristalino, porque es el comportamiento natural de los compuestos, por lo que si se hace su posterior análisis cristalográfico y fisicoquímico mostrará los resultados propios del mismo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

Finalmente anota el recurrente que, aunque comparte la opinión del Despacho acerca de que la concesión de patente por parte de otra Oficina no obliga a la Oficina de Patentes en Colombia, tales decisiones "sí constituyen un antecedente favorable de patentabilidad, por lo que respetuosamente me permito anexar copia de las patentes números EP 1237 892 y US 6,403,790. Por lo tanto, no debe desatenderse el hecho de que oficinas con un alto nivel de analizar los requisitos de novedad y de nivel inventivo, como lo son la oficina europea y estadounidense hayan reconocido el nivel inventivo de la presente invención."

Como bien lo reconoce el recurrente, los conceptos técnicos pueden variar de una Oficina de Patentes a otra, esto es debido, en parte, a que las legislaciones son distintas entre sí. Se suma a lo anterior, que los resultados de las búsquedas y análisis realizados son distintos. En este caso, una vez realizado el análisis de patentabilidad correspondiente, se encontraron documentos que afectan el nivel inventivo del objeto reivindicado en la presente solicitud, explicándose las razones técnicas para llegar a la negación de la patente solicitada.

Se reitera que la invención en estudio carece de nivel inventivo por cuanto el procedimiento de obtención del clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión que se reclama estaba sugerido en los documentos US 5306726 y EP 0035749. A lo anterior se suma el hecho de que son de conocimiento general las etapas que definen dicho procedimiento para la obtención de clorhidratos cristalinos y esto se puede constatar en el libro "Química Orgánica" de Morrison.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad, específicamente con el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 7931 de 23 de marzo de 2007, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23467

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-092015

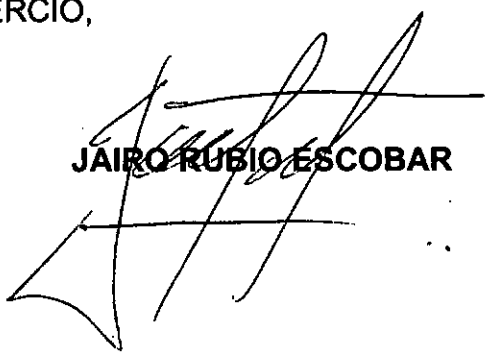
alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

31 JUL. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
Emilio Ferrero
Carrera 4 No 72 – 35, Piso 5
Bogotá D. C. *oms*

202067