

CAVELIER

ABOGADO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 00-092015-00013-0000

Fecha 2007-05-07 16 42:17 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Ad 412 REPOSPPRESRECU Folios 32

W Cavelier.com
rela@cavelier.com

EDIFICIO SISN
CARRERA 4 No 72
BOGOTA D. COLOM

Señor
Superintendente de Industria y Comercio
Superintendencia de Industria y Comercio
S
D

Trámite 002
Evento: 001
Actuación: 412

Referencia

Expediente No 00 092 015

Asunto

Solicitud de patente para
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
CLORHIDRATO DE EPINASTINA EN LA MODIFICACION
CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSION"

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

Solicitante

Fecha de Solicitud

1 de diciembre de 2000

1 Yo, Emilio Ferrero, abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, obrando como apoderado de BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMB & CO KG, sociedad domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, en el asunto antes identificado, atentamente manifiesto a Usted que, en tiempo oportuno, interpongo recurso de reposición contra la resolución No 7931 de fecha 23 de marzo de 2007 mediante la cual ese Despacho decidió negar la solicitud de patente de la referencia, para que se revoque dicha Resolución. Dicha resolución me fue notificada por edicto fijado el 16 de Abril de 2007 y desfijado el 27 de abril de 2007

Los motivos de inconformidad sobre los cuales sustentó este recurso aparecen a continuación en este escrito

AVELIER
ABOGADOS

2 LA RESOLUCIÓN NO 7931

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la resolución No 7931 por la cual se niega la patente que fue solicitada el 1 de diciembre de 2000, para el invento denominado PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLORHIDRATO DE EPINASINA EN LA MODIFICACION CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSIÓN, y radicada bajo el expediente N.º 00 092 015

3 FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION NO 7931

La resolución en su parte considerativa afirma que las reivindicaciones 1 a 8 de la presente invención no cumplen con el requisito de nivel inventivo

También considera que la invención propone un procedimiento para la preparación de clorhidrato de Epinasina en la forma cristalina de alto punto de fusión, sin embargo considera ese Despacho que el documento EP 35749 describe la obtención de Epinasina a partir de una solución con éter. Caso en el que se emplean alcoholes que conducen a la pérdida de calidad por una descomposición del producto

Por otro lado, afirma ese Despacho que el documento DE 4102148 da a conocer la formación del clorhidrato de Epinasina por la reacción de la base de Epinasina libre con ácido clorhídrico en dimetilformamida. Ya en el cual el inconveniente se presenta al separar la dimetilformamida, que por sus características fisicoquímicas, es difícil separarlo de la composición sin afectar la calidad del producto final

La resolución también establece que la anterioridad EP35749 se relaciona con compuestos heterocíclicos dentro de los que está la Epinasina, y además menciona el clorhidrato de Epinasina de alto punto de fusión, 275 a 280 °C, como el compuesto que se obtiene mediante el procedimiento de la presente invención

1378
1377

AVELIER
ABOGADOS

Por otro lado menciona que el documento US 5306726 muestra previamente la preparación de sales de clorhidrato de derivados del ácido 3-(fenil, croman-2-il, benzofuran-5-il o benzoxazol-5-il)-2-(hidroxil o mercapto) propiónico, en donde se adiciona 1 equivalente molar de ácido clorhídrico al compuesto y un exceso de ácido, y también se agrega un solvente para ayudar a precipitar la sal (corresponde a las dos primeras etapas de la solicitud) donde el disolvente puede llegar a ser acetato de etilo, no miscible con agua, como se dice en la reivindicación 1 de la presente solicitud, de hecho es el solvente mencionado en la descripción de la actual solicitud como uno de los posibles solventes a emplear en el proceso

Adicionalmente, señala que el documento HU 223074 menciona previamente la preparación del 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

Indica la resolución que el libro "Química Orgánica", muestra reacciones básicas de compuestos del grupo amino y aclara en paréntesis 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 se disuelve con ácido clorhídrico acuoso debe ser de carácter básico

En cuanto al nivel inventivo, considera ese Despacho que la combinación de D1 (EP 35749) y D4 o D2 (US 5306726) y D3 (HU 223074) o D1 (EP 35749) y D2 (US 5306726) o D3 (HU 223074) y D4 sugieren al experto medio en la materia un procedimiento de preparación de clorhidrato de Rpnastina que supera los inconvenientes existentes en dicho procedimiento, ya que en dichas anterioridades se encuentra descrita la preparación de aminas y clorhidratos que es básicamente de lo que consta la presente invención

479
170

AVELIER
ABOGADOS

Este Despacho resalta que las reivindicaciones de la solicitud no muestran una característica que muestre un efecto diferente que pueda ser considerado como un aporte a la técnica y que la solicitud no compare formalmente sus resultados con los del estado del arte

Finalmente concluye que el procedimiento de preparación de clorhidrato de Eptinasina no es inesperado, y que no se ha superado ningún precedente anterior

En conclusión, a pesar de las aclaraciones presentadas con motivo del examen de fondo, establece ese Despacho que definitivamente la invención de la presente solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo del artículo 18 de la Decisión 486 y que por tal motivo, no puede acceder al privilegio solicitado

FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N.º 7931 del 23 de marzo de 2007

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 Eptinasina a partir de una solución con éter, mi representación considera que si bien en la página 15 del documento EP 35749 aparece un compuesto correspondiente al clorhidrato de Eptinasina, 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 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 Epirasatina 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 Epirasatina, una sal diferente al clorhidrato de Epirasatina.

2 Con relación al documento D2 (US 5306726), 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 propanoico", esta no tiene mucho sentido para formar una sal necesita tener grupos básicos. Por ello, Epirasatina 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 si con bases como hidróxido de sodio.

184
100

482
181

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 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 $MgSO_4$ y luego los solventes son evaporados.

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 02 y la Epinaestina. 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 responde a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha "

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

3 En cuanto a D3 (HU 223074) es preciso señalar que, no existe similitud con el proceso reivindicado que usa ácido clorhídrico acuoso como el solvente y epinasina 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 si misma

En los ejemplos, ni las reivindicaciones mencionan pH 7, no hacen referencia a ácido clorhídrico, pero si 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 si 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

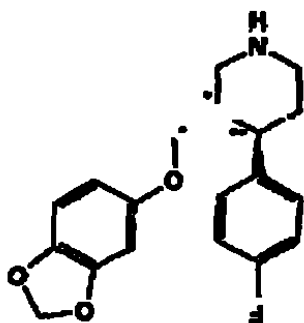
103
104

408
184

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.

4.4 Respecto a D4 Libro "Química Orgánica", este muestra reacciones básicas de compuestos del grupo amino y se aclara en que la paroxetina tiene un grupo amino, NH₂, 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.

La paroxetina no tiene un grupo NH₂, ya que la estructura tiene la siguiente estructura química,



Como se puede ver, la paroxetina no es una amina primaria R-NH₂, sino una amina secundaria (cíclica). Además, es claro que la estructura de Eptasitina tiene propiedades básicas, por su grupo amino. A pesar de ser insoluble en agua, la Eptasitina 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 -NH₃⁺ y el correspondiente anión, y la mayoría de sales son solubles en solventes acuosos.

7 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 Epinaestina sea un compuesto básico, pero la cantidad de ácido clorhídrico acuoso a ser adicionado es limitado por el requisito de pH mayor igual a

4 5 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 la 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 cristalizinos

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 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 Epinaestina obtenida del

106
105

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.

4 6 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 Eprinasina en gran escala bajo condiciones económicas con pureza química y polimérica de uso aceptable para uso farmacéutico

Como el procedimiento reivindicado, 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

186
1057

relacionados con ciertas desventajas. Adicionalmente, el proceso de acuerdo a la invención da un producto clorhidrato de Eprinasina 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 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 Eprinasina

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 Eprinasina, 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

187
188

reacción El Examinador falla al citar cualquier arte previo usando un proceso similar

Más aun, a pesar que un proceso pueda ser conocido para otro compuesto diferente de la Epinaestina, 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

4 7 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 desecada 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 Epinaestina conteniendo más de 5% de la forma cristalina no desahle 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 Epinaestina y no tiene relevancia para la presente solicitud

183
183

(c) D3 (HU 223074) no concierne Epinaestina, 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 Epinaestina ni las formas cristalinas específicas de clorhidrato de Epinaestina

La obtención de la modificación cristalina de alto punto de fusión de clorhidrato de Epinaestina 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

4. Por último, 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, respetuosamente se representa que la presente invención ha sido otorgada en varios países, dentro de los cuales se encuentra el estudio de patentabilidad 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 en analizar los requisitos de novedad y de nivel inventivo,

JAVELIER
ABOGADOS

como lo son la oficina europea y estadounidense hayan reconocido el nivel inventivo de la presente invención

De los argumentos arriba citados, se puede concluir que la presente invención además de ser novedosa como lo ha reconocido su Despacho, posee altura inventiva frente a los documentos D1, D2, D3 y D4 citados por su Despacho

6 PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente

a) Que al considerar las razones precedentes se revoque la resolución No 7931 en cuanto dicha resolución niega el privilegio de patente para la solicitud de la referencia

b) Que se otorgue la respectiva patente sobre las reivindicaciones de la presente solicitud para el invento denominado "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLORHIDRATO DE EPINASINA EN LA MODIFICACION CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSION"

7 NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE

El nombre y la dirección del recurrente son

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMB & CO KG
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

100
154

CABELIER
ABOGADOS

NOTIFICACIONES

8

Manifiesto a Usted que recibire notificaciones en la Secretaria de su Despacho y en mis oficinas de abogado situadas en el Edificio Siskit, Carrera 4a No 72-35, piso 5o de esta ciudad

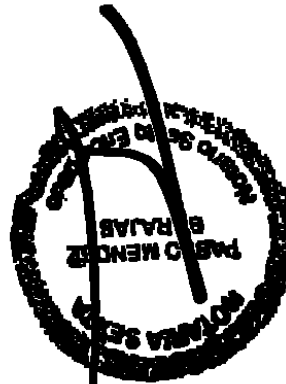
Bogotá,
Señor Superintendente,

Emilio Ferrero
EMILIO FERRERO
T P A No 31 929



COLO 13736-805-030-8
COLO 10903-801-061-6
MSM/MSM/ID-000524/WPC10903
CNS M-2007-00005222

191
192



Handwritten signature

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D. C.
Ante mí PABLO MENDEZ ROJAS
NOTARIO SEXTO (S) DE
BOGOTÁ
CONFIRMACIÓN
Handwritten signature
3192019
Este documento es copia del original.
El contenido del mismo es cierto. Se certifica.
El presente documento es copia del original.



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

BOEHRINGER INGELHEIM

4 MAI 2007 18 12

1-1115-EP
NR 942 S 11

192

Urkunde Certificate Certificat

Es wird hiermit bescheinigt, daß für die in der beigefügten Patentchrift beschriebene Erfindung ein europäisches Patent für die in der Patentchrift bezeichneten Vertragsstaaten erteilt worden ist.

It is hereby certified that a European patent has been granted in respect of the invention described in the annexed patent specification for the Contracting States designated in the specification.

Il est certifié qu'un brevet européen a été décerné pour l'invention décrite dans le fascicule de brevet d'ajoint, pour les Etats contractants désignés dans le fascicule de brevet.

Europäisches Patent Nr	European Patent No.	Brevet européen n°
1237892		

Patentinhaber
Proprietor of the Patent
Titulaire du brevet
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim am Rhein/DK

München, den
Münch.
Pat 2 München, 23 04 03

EPA/EP/ODS Form 3001 02.03

Ingo Kober
Präsident des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Président de l'Office européen des brevets

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen)

Printed by Jouve, 78001 Paris (FR)

(B4) Benannte Vertragsstaaten AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR Benannte Erwerbsstaaten LT LV RO SI (30) Priorität 03.12.1999 DE 1998460 (43) Veröffentlichung der Anmeldung 11.09.2002 Patentblatt 2002/37	(73) Patentinhaber Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 53316 Ingelheim am Rhein (DE) (72) Erfinder DACH, Rolf 53435 Gau-Algesheim (DE) (56) Entgegenhaltungen EP-A-0 035 749 EP-A-0 498 306
--	--

(64) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON EPINASTINE-HYDROCHLORID IN DER HOCHSCHMELZENDEN KRISTALLMODIFIKATION
METHOD FOR PRODUCING EPINASTINE HYDROCHLORIDE IN THE HIGH-MELTING CRYSTAL MODIFICATION
PROCEDE DE PREPARATION D'EPINASTINE DANS LE CADRE DE LA MODIFICATION CRISTALLINE A POINT DE FUSION ELEVE

(12) EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT (45) Veröffentlichung und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung 23.04.2003 Patentblatt 2003/17 (21) Anmeldenummer 00985110.8 (22) Anmeldetag 29.11.2000 (66) Internationale Anmeldenummer PCT/EP2001/1942 (67) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/040228 (07.09.2001 Gazette 2001/25)	(11) EP 1 237 892 B1 (51) Int. Cl.⁷ C07D 487/04, A61K 31/56, A61P 37/08, A61P 11/06 // (C07D487/04, 235 00), C07D223 00
---	--





(18) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

193
194

194

EP 1 257 892 B1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epinasäure-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Verbindung Epinasäure (3-Amino-9-13b-dihydro-1H-dibenzo-[c,1]imidazo[1,5-a]azepin) gehört zur Gruppe der 2-Aminimidazoline und stellt eine therapeutisch wirksame Substanz dar, die sich vor allem durch ihre antidiuretische und antihypertensive Wirkung auszeichnet (EP 35749)

[0003] Verfahren zur Herstellung von Epinasäure-Hydrochlorid sind aus dem Stand der Technik bekannt. In der EP 35749 wird Epinasäure-Hydrochlorid durch Fällung aus einer methanolischen Lösung mit Ether erhalten. Die DE 41 02 148 offenbart die Bildung von Epinasäure-Hydrochlorid durch Umsetzung der freien Epinasäure-Basis mit HCl in Dimethylformamid. Vorstehend genannte aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren zur Herstellung des Epinasäure-Hydrochlorids weisen allerdings Nachteile auf. So ist durch die genannten Verfahren Epinasäure-Hydrochlorid nicht

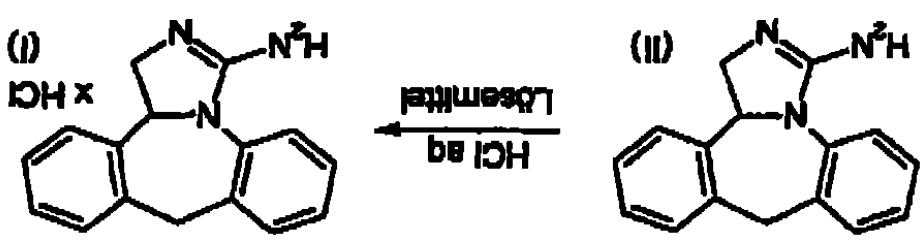
früher in Reinform darstellbar oder fällt in verschiedenen Kristallmodifikationen an. Diesbezüglich bekannt ist eine Modifikation, die bei ca. 250°C bis 283°C schmilzt (hochschmelzende Kristallmodifikation) und eine andere, die bei ca. 275-281°C schmilzt (hochschmelzende Kristallmodifikation). Durch die in der EP 35749 vorgeschlagene Verwendung von Alkoholen bei der Ausfällung von Epinasäure-Hydrochlorid kommt es zu einem Qualitätsverlust durch allmähliche Zersetzung des Produkts. Das Produkt enthält bei diesem Verfahren auch laut DSC (DSC = Differential Scanning Calorimetry) bis zu etwa 5 % der niederschmelzenden Kristallmodifikation. Das durch DE 41 02 148 offenbarte Verfahren zur Herstellung des Epinasäure-Hydrochlorids beinhaltet die Verwendung von Dimethylformamid, was aufgrund seines hohen Siedepunktes bei der Trocknung nur bei hohen Temperaturen aus dem Verfahrensprодукt entfernt werden kann. Dies führt dazu, daß das Produkt teilweise zu schmelzen beginnt und sich verflücht. Auch bedarf es für die Trocknung in großtechnischem Maßstab eines unerwünscht hohen Energieaufwands. Schließlich wird Dimethylformamid als fruchtbarlichdigerd eingesetzt, so daß salzine Präsenz in einem Arzneimittel unter allen Umständen zu vermeiden ist.

[0004] Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Epinasäure-Hydrochlorid darzustellen, bei dem die bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren auftretenden Nachteile vermieden werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

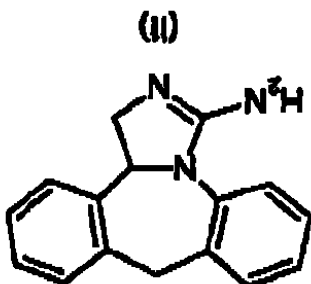
[0005] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epinasäure-Hydrochlorid (Formel I) (3-Amino-9-13b-dihydro-1H-dibenzo-[c,1]imidazo[1,5-a]azepin-Hydrochlorid) in der hochschmelzenden Kristallmodifikation ausgehend von Epinasäure-Basis (II) gemäß (Schema 1).

Schema 1

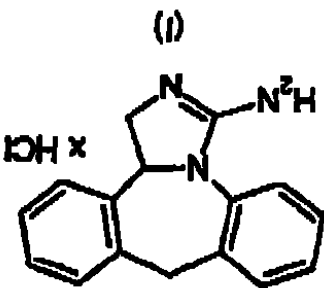


[0006] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Epinasäure-Hydrochlorid bereitstellen, welches zur alleinigen Bildung von Epinasäure-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation führt. Im Hinblick auf die pharmazeutische Verwendung von Epinasäure-Hydrochlorid in Verbindung mit den gesetzlichen Vorschriften zur Qualitätskontrolle pharmazeutischer Produkte ist es zwingend erforderlich, das Epinasäure-Hydrochlorid enthaltende Arzneimittel diesen Vorschriften nur in einer einzigen Kristallmodifikation enthalten zu lassen. Das erfindungsgemäße Verfahren betrifft die Herstellung von Epinasäure-Hydrochlorid der Formel (I)

von 3,5 bis 4,5. Die Temperatur der Lösung sollte dabei 25°C nicht unterschreiten, um ein vorzeitiges Auskristall-
salzsaure ein pH-Wert von 2 bis 3 eingestellt. Bevorzugt wird ein pH-Wert von 3 bis 5 eingestellt, besonders bevorzugt
[0012] Nach Fällung wird die klare Lösung auf unter 50°C abgekühlt und mit Salzsäure, bevorzugt konzentrierter
70°C und 85°C ganz besonders bevorzugt bei 80°C bis 90°C
wird. Bevorzugt wird das Gemisch bei einer Temperatur von 250°C und 100°C einige Zeit gerührt, bevorzugt zwischen
[0011] Der so erhaltenen wässrigen Lösung wird im Vakuum Aktivkohle zugesetzt, die nach einiger Zeit abfiltriert
zugut solche verwendet, die sich aus Wasser mittels azetropischer Destillation entfernen lassen
rigen Phase durch Destillation azetrop entfernt. Daher werden als organische Lösungsmittel zum Extrahieren bevor-
Abnehmen des organischen Lösungsmittels werden verbleibende Reste des organischen Lösungsmittels in der wäss-
[0010] Die Lösung wird mindestens einmal, bevorzugt mehrmals mit dem organischen Lösungsmittel extrahiert. Nach
Lösungsmittel. Bevorzugt werden organische Ester eingesetzt, ganz besonders bevorzugt Butylacetat.
Dihydroxyester oder andere aus dem Stand der Technik zum Extrahieren von wässrigen Phasen bekannte organische
chlorkohlenstoff, Ester wie beispielsweise Essigsäurebutylester oder Essigsäureäthylester, Ether, wie Dimethyl- oder
extrahiert. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, Tetra-
[0009] Die so erhaltene Lösung wird anschließend mit dem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel
ca. 20 Gew.-%ige Salzsäure verändert wird
sa. Die Salzsäure wird bevorzugt in konzentrierter Form eingesetzt, wobei unter dem Begriff "konzentrierte Form" eine
8 Die Salzsäure wird bevorzugt in konzentrierter Form eingesetzt, wobei unter dem Begriff "konzentrierte Form" eine
nicht ausreicht. Bevorzugt liegt der pH-Wert der Lösung zwischen 7,5 und 8, besonders bevorzugt ist ein pH-Wert von
Base (II) im Wasser löslich, aber der pH-Wert dennoch basisch genug bleibt, das das Epinephrine-Hydrochlorid (I) noch
unterschieden sollte, gelöst. Dabei ist darauf zu achten, den pH-Wert sauer genug einzustellen, das sich die Epinephrine
80°C, besonders bevorzugt bei 50 bis 70°C durch Zugabe von wässriger Salzsäure bei einem pH-Wert, der 7 nicht
ten Reaktionsmischung wird Epinephrine Base (II) in Wasser suspendiert und zwischen 20 und 50°C, bevorzugt 40 bis
[0008] Erfindungsgemäß wird in 1. bevorzugter Art und Weise wie folgt vorgegangen in einem geeignet dimensionier-
ten Reaktionsgefäß wird Epinephrine Base (II) in Wasser suspendiert und zwischen 20 und 50°C, bevorzugt 40 bis
80°C, besonders bevorzugt bei 50 bis 70°C durch Zugabe von wässriger Salzsäure bei einem pH-Wert, der 7 nicht
unterschieden sollte, gelöst. Dabei ist darauf zu achten, den pH-Wert sauer genug einzustellen, das sich die Epinephrine
Base (II) im Wasser löslich, aber der pH-Wert dennoch basisch genug bleibt, das das Epinephrine-Hydrochlorid (I) noch
nicht ausreicht. Bevorzugt liegt der pH-Wert der Lösung zwischen 7,5 und 8, besonders bevorzugt ist ein pH-Wert von
8 Die Salzsäure wird bevorzugt in konzentrierter Form eingesetzt, wobei unter dem Begriff "konzentrierte Form" eine
ca. 20 Gew.-%ige Salzsäure verändert wird
[0009] Die so erhaltene Lösung wird anschließend mit dem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel
extrahiert. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, Tetra-
Dihydroxyester oder andere aus dem Stand der Technik zum Extrahieren von wässrigen Phasen bekannte organische
Lösungsmittel. Bevorzugt werden organische Ester eingesetzt, ganz besonders bevorzugt Butylacetat.
[0010] Die Lösung wird mindestens einmal, bevorzugt mehrmals mit dem organischen Lösungsmittel extrahiert. Nach
Abnehmen des organischen Lösungsmittels werden verbleibende Reste des organischen Lösungsmittels in der wäss-
rigen Phase durch Destillation azetrop entfernt. Daher werden als organische Lösungsmittel zum Extrahieren bevor-
zugt solche verwendet, die sich aus Wasser mittels azetropischer Destillation entfernen lassen
[0011] Der so erhaltenen wässrigen Lösung wird im Vakuum Aktivkohle zugesetzt, die nach einiger Zeit abfiltriert
wird. Bevorzugt wird das Gemisch bei einer Temperatur von 250°C und 100°C einige Zeit gerührt, bevorzugt zwischen
70°C und 85°C ganz besonders bevorzugt bei 80°C bis 90°C
[0012] Nach Fällung wird die klare Lösung auf unter 50°C abgekühlt und mit Salzsäure, bevorzugt konzentrierter
salzsaure ein pH-Wert von 2 bis 3 eingestellt. Bevorzugt wird ein pH-Wert von 3 bis 5 eingestellt, besonders bevorzugt
von 3,5 bis 4,5. Die Temperatur der Lösung sollte dabei 25°C nicht unterschreiten, um ein vorzeitiges Auskristall-



- einen ersten Schritt, bei dem das Produkt der Formel (I) aus der durch den zweiten Schritt zugänglichen wässrigen
Lösung durch Zugabe von Salzsäure bei einem pH-Wert 2 bis 3 gelöst und getrocknet wird



EP 1 237 892 B1

195

196
757

EP 1 237 882 B1

sieren des Produkts zu vermeiden. Bevorzugt wird die Temperatur zwischen 30°C und 40°C gehalten. Sobald der gewünschte pH-Wert eingestellt ist, läßt man die Lösung vorsichtig unter Rühren abkühlen bevorzugt auf ca. 20°C. Nach einigen Minuten fällt das Produkt (I) unter Volumenzunahme durch die durch Kühlen abgeführten Wärme ab. Man trennt das Produkt (I) ab.

[0013] Nach abgeschlossener Kristallisation, die gegebenenfalls durch Abdampfen des Lösungsmittels und/oder Verfüllung des Produkts (I) in geeignete Behälter erfolgt, wird das Produkt (I) mit Wasser gewaschen. Bevorzugt wird das Produkt (I) in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Kristallisation ermöglicht, abgewaschen. Bevorzugt wird das Produkt (I) in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Kristallisation ermöglicht, abgewaschen. Bevorzugt wird das Produkt (I) in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Kristallisation ermöglicht, abgewaschen.

[0014] Eventuell noch vorhandenes, nicht ausgefallenes Produkt im Filtrat kann nach dem Stand der Technik bekannten Methoden nachgefällt werden. Bei dem durch das Verfahren erhaltenen Produkt handelt es sich gemäß den gängigen Analysemethoden um reines Epinephrin-Hydrochlorid (I) in der höchstmöglichen Kristallisationsausbeute. Durch das erfindungsgemäße Verfahren sind Ausbeuten des Produkts (I) in der höchstmöglichen Kristallisationsausbeute zu erwarten.

[0015] Entspricht die Reinheit des Produkts nicht den gewünschten Erfordernissen, kann das Verfahren wiederholt werden. Gegebenenfalls werden die letzten Teilschritte wiederholt. Der Vorfall des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß gegenüber dem aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, Dimethylformamid vollständig gegen Wasser ersetzt wird. Dadurch wird die pharmazeutische Qualität des Produkts (I) verbessert, weil u.a. das Produkt keine Restspuren Dimethylformamid oder seiner Zersetzungsprodukte enthält und das Produkt bei schmelzenden Temperaturen getrocknet werden kann.

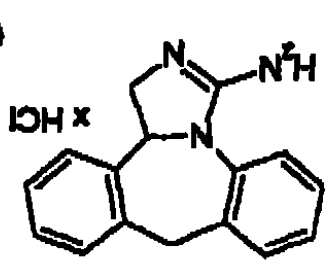
Beispiel

[0016] Epinephrin-Basis (14,5 g) wird in einer definierten Menge Wasser (300 ml) suspendiert und bei einer Temperatur von 60°C durch Zugabe von 32%iger Salzsäure (ca. 50 ml) auf pH 8 eingestellt. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Lösung mit Butylacetat bei 60°C (150 ml und 75 ml) und Abtrennung der organischen Phase, wird eine Teilmenge Wasser unter Normaldruck abdestilliert, um das verbleibende Butylacetat azotrop zu entfernen. Anschließend setzt man dem Rückstand bei ca. 80°C Aktivkohle (LX Ultra, wasserfrei) zu. Nach 30 Minuten und Filtration werden die Produktlösung blank und wässert die abfiltrierte Kohle mit ca. 12,5 ml Wasser nach in die blankfiltrierte Lösung wird bei 30-40°C Salzsäure bis pH 3,5-4,5 eingegeben (ca. 1 ml) auf 20°C abgekühlt und mit Epinephrin-Hydrochlorid (Katalysator) versetzt und wasserfrei (unter Vakuum) abgedampft. Nach ca. 5-10 Minuten, unter leichtem Temperaturanstieg, ein dicker Kristallbrei entsteht.

[0017] Zur vollständigen Kristallisation rührt man noch ca. 30-45 Minuten bei 20°C, kühlt danach in 1-2 Stunden auf 0-5°C. Die Ausbeute beträgt 88,8% der Theorie. Durch Gewinnung von Nachausbeute kann sie auf 90% der Theorie erhöht werden. Gemäß dem DSC-Plot nach Figur 1 handelt es sich bei dem erhaltenen Produkt um die gewünschte hochschmelzende Modifikation von Epinephrin-Hydrochlorid.

Patentansprüche

1 Verfahren zur Herstellung von Epinephrin-Hydrochlorid der Formel (I)

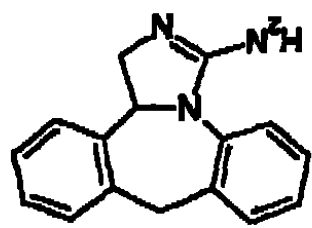


durch ein Verfahren gekennzeichnet, das die folgenden Schritte umfasst

- einen ersten Schritt, bei dem Epinephrin-Basis der Formel (II)

197
198

EP 1 237 892 B1



(II)

- in Wasser suspendiert wird und durch Zugabe von wässriger Salzsäure bei einem pH-Wert 2,7 gelöst wird
- einen zweiten Schritt, bei dem die aus dem ersten Schritt zugängliche wässrige Lösung mit einem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert wird und das Extraktionsmittel anschließend entfernt wird
- einen dritten Schritt, bei dem das Produkt der Formel (I) aus der durch den zweiten Schritt zugänglichen wässrigen Lösung durch Zugabe von Salzsäure bei einem pH-Wert 2,5 gefällt und getrocknet wird

2 Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension der Epinephrin-Basis der Formel (II) im ersten Verfahrensschritt bei einer Temperatur zwischen 20 und 50°C, bevorzugt 40 bis 50°C, besonders bevorzugt bei 50 bis 70°C mit der Salzsäure versetzt wird

3 Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert während des ersten Verfahrensschritts zwischen 7,5 und 9 liegt, bevorzugt bei einem pH-Wert bei 8

4 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß im zweiten Verfahrensschritt ein halogenierter Kohlenwasserstoff, ein Ether oder ein Ester eingesetzt wird, bevorzugt Essigsäureethylester oder Butylacetat, besonders bevorzugt Butylacetat.

5 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Extraktionsmittel im zweiten Verfahrensschritt durch Abscheiden und/oder gegebenenfalls durch azeotrope Destillation entfernt wird.

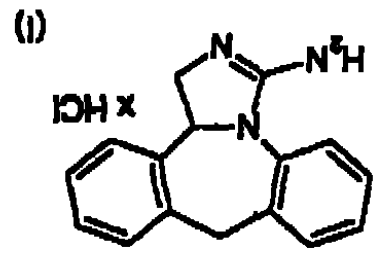
6 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem zweiten und dritten Verfahrensschritt die wässrige Phase durch Alkohole bei einer Temperatur von 50°C und 100°C, bevorzugt von 70°C und 90°C, besonders bevorzugt von 80°C bis 90°C gereinigt wird

7 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß im dritten Verfahrensschritt durch Zugabe der Salzsäure ein pH-Wert von 3 bis 5, bevorzugt von 3,5 bis 4,5 eingestellt wird

8 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß im dritten Verfahrensschritt die Zugabe der Salzsäure bei einer Temperatur von 25°C bis 50°C, bevorzugt 30°C bis 50°C hinzugegeben wird und anschließend die wässrige Phase abziehen gelassen wird

Claims

1 Process for preparing epinephrine hydrochloride of formula (I)



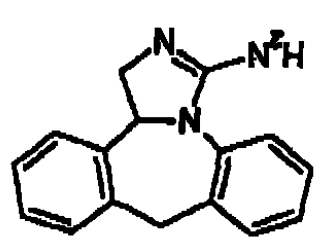
(I)

characterised by a process which comprises the following steps

199
198

EP 1 237 882 B1

- a first step in which epinastine base of formula (II)



is suspended in water and dissolved by the addition of aqueous hydrochloric acid at a pH of ≥ 7 , a second step in which the aqueous solution obtained from the first step is extracted with an organic water-miscible solvent and the extraction agent is subsequently removed and a third step in which the product of formula (I) is precipitated from the aqueous solution obtained by means of the second step by the addition of hydrochloric acid at a pH of 5.8 and then dried

2. Process according to claim 1, characterized in that the suspension of the epinastine base of formula (II) is combined with the hydrochloric acid in the first step of the process at a temperature of between 20 and 80°C, preferably 40 to 80°C, most preferably at 50 to 70°C

3. Process according to claim 1 or 2, characterized in that the pH during the first step of the process is between 7.5 and 8, a pH of 8 being preferred

4. Process according to one of claims 1, 2 or 3, characterized in that a halogenated hydrocarbon, an ether or an ester, preferably ethyl acetate or butyl acetate, particularly preferably butyl acetate, is used in the second step of the process

5. Process according to one of claims 1 to 4, characterized in that the extraction agent in the second step of the process is eliminated by decanting and/or optionally by azeotropic distillation

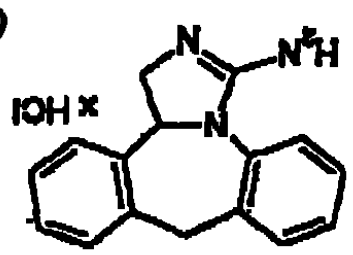
6. Process according to one of claims 1 to 5, characterized in that between the second and third steps of the process the aqueous phase is purified using activated charcoal at a temperature of between 50°C and 100°C, preferably between 70°C and 95°C, particularly preferably from 80°C to 90°C

7. Process according to one of claims 1 to 6, characterized in that in the third step of the process the pH is adjusted to 3 to 5, preferably 3.8 to 4.5 by the addition of hydrochloric acid

8. Process according to one of claims 1 to 6, characterized in that in the third step of the process the hydrochloric acid is added at a temperature of 25°C to 60°C, preferably 30°C to 50°C and then the aqueous phase is left to cool

Résumé

1. Procédé de préparation d'épinastine de formule (I)

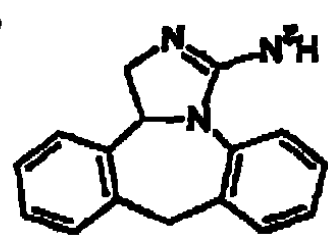


per un procédé caratterizzato in che comprende le seguenti fasi

199

EP 1 237 882 B1

- une première étape dans laquelle l'éphédrine-base de formule (ii)



- une deuxième étape dans laquelle le produit de formule (i) est précipité dans la solution aqueuse siccable
 - une troisième étape dans laquelle le produit de formule (i) est précipité dans la solution aqueuse siccable
- est mise en suspension dans l'eau et est dissoute par addition d'acide chlorhydrique aqueux à un pH ≥ 7 , à partir de la deuxième étape par addition d'acide chlorhydrique à un pH ≤ 6 et est séché

2 Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la suspension de l'éphédrine-base de formule (ii) dans la première étape du procédé est additionnée d'acide chlorhydrique à une température entre 20 et 80°C de préférence de 40 à 80°C, de manière particulièrement préférée à 50 à 70°C

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que le pH est ajusté entre 7,5 et 8 pendant la première étape du procédé, un pH de 8 étant préféré.

4. Procédé selon l'une des revendications 1, 2 et 3 caractérisé en ce que, dans la deuxième étape du procédé, on utilise un hydrocarbure halogéné, un éther ou un ester, de préférence l'acétate d'éthyle ou l'acétate de butyle, de manière particulièrement préférée l'acétate de butyle

5 Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'agent d'extraction est retiré dans la deuxième étape du procédé par décoloration et/ou éventuellement par distillation azeotropique

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que, entre la deuxième et la troisième étape du procédé, la phase aqueuse est purifiée par le charbon actif à une température de 50°C à 100°C de préférence de 70°C à 85°C, de manière particulièrement préférée de 80°C à 90°C

7 Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que, dans la troisième étape du procédé, on ajuste un pH de 3 à 5, de préférence de 3,5 à 4,5, par addition d'acide chlorhydrique

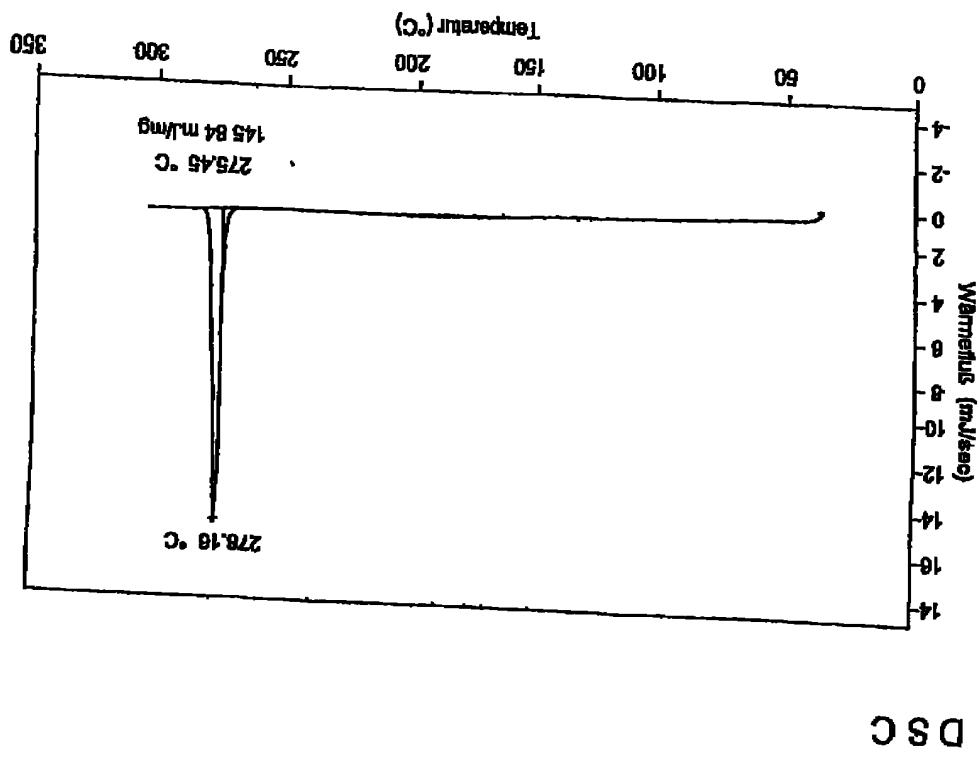
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que, dans la troisième étape du procédé, l'addition d'acide chlorhydrique a lieu à une température de 25°C à 50°C, de préférence de 30°C à 50°C, après quoi la solution aqueuse est mise à refroidir

201

NR 942 S 19
BOEHRINGER INGELHEIM
4 MAY 2007 18 16

EP 1 237 802 B1

202



202
201

(12) United States Patent

(10) Patent No : US 6,403,790 B1
(45) Date of Patent: Jun. 11, 2002



(54) PROCESS FOR THE PRODUCTION OF EPINASTINE HYDROCHLORIDE IN THE HIGH-MELTING CRYSTAL MODIFICATION

(75) Inventor: Rolf Dachs, Gun-Altheim (DE)
(73) Assignee: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim (DE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

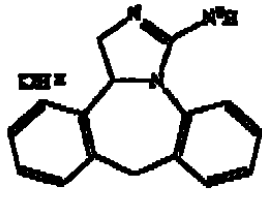
(21) Appl. No. 09/716,985
(22) Filed: Nov. 20, 2000
(30) Foreign Application Priority Data: Dec. 3, 1999 (DE) 199 58 460

(51) Int. Cl.⁷ C07D 487/04
(52) U.S. Cl. 540/579
(58) Field of Search: 514/214.02, 540/579
(56) References Cited: 4,312,931 A • 2/1982 Walter et al. 540/579 5,312,916 A • 5/1994 Schindler et al. 540/579

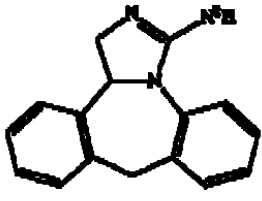
FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 97/17971 • 3/1997
* cited by examiner
Primary Examiner—John M. Ford
(76) Attorney, Agent, or Firm—R. F. Raymond, T. K. Wilkowitz

(57) ABSTRACT
A process for preparing epinastine hydrochloride of formula (I)



the process comprising:
(a) suspending and dissolving an epinastine base of formula (II)



in water by the addition of aqueous hydrochloric acid at a pH of 2.7,
(b) extracting the aqueous solution obtained from step (a) with an organic, water-immiscible solvent,
(c) removing the organic, water-immiscible solvent from the aqueous solution obtained from step (b), and
(d) adjusting the pH of the aqueous solution of step (c) to 5.6 using hydrochloric acid to precipitate the product of formula (I), and then drying the product.

22 Claims, 1 Drawing Sheet

203

202

U.S. Patent

Jun. 11, 2002

US 6,403,790 B1

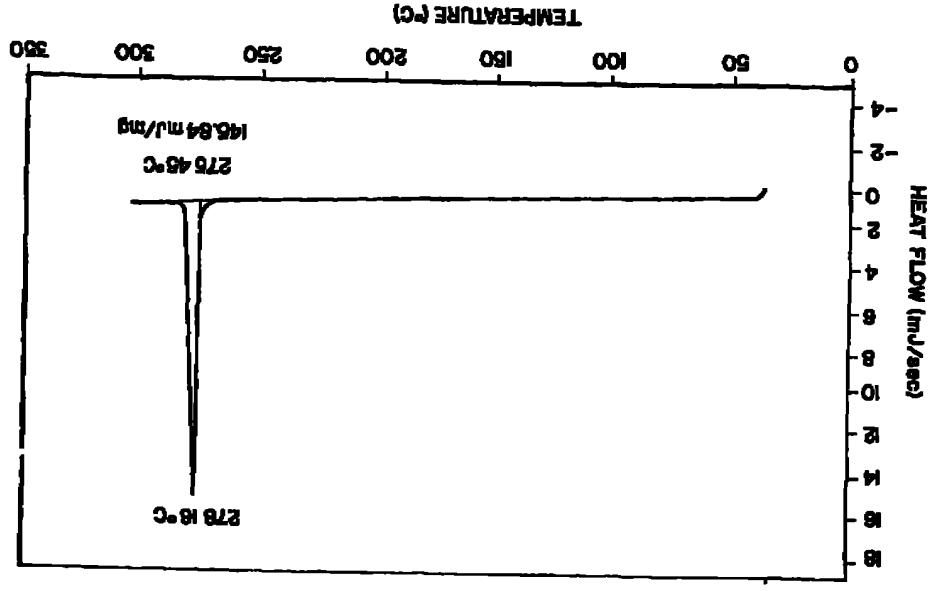


Fig. 1

US 6,403,790 B1

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF
EPINASTINE HYDROCHLORIDE IN THE
HIGH-MELTING CRYSTAL MODIFICATION

The invention relates to a process for preparing epinastine hydrochloride in the high-melting crystal modification.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound epinastine (3-amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[*a,f*]indolizino[1,5-*a*]azepine) belongs to the 2-aminotetrahydroindolizines and is a therapeutically active substance characterized primarily by its antihistaminic and

Methods of preparing epinastine hydrochloride are known from the prior art. In EP 35749, epinastine hydrochloride is obtained by precipitation from a methanolic solution with either DE 41 02 148 discloses the formation of epinastine hydrochloride by reaction of the free epinastine base with HCl in dimethyl formamide. The above-mentioned processes for preparing epinastine hydrochloride which are known from the prior art do, however, have some disadvantages. Thus, epinastine hydrochloride cannot always be prepared in pure form using these methods or it is obtained in various crystal modifications. One known modification melts at about 250° C to 260° C (low-melting crystal modification) and another melts at about 275° C to 281° C (high-melting crystal modification). The use of alcohols in the preparation of epinastine hydrochloride proposed in EP 35749 results in a loss of quality because of gradual decomposition of the product. In the process, the product also contains up to about 5% of the low-melting crystal modification, according to DE 41 02 148 involves the use of dimethyl formamide, which can only be removed from the product at the process at high temperatures during drying, because of its high boiling point. As a result, the product begins to melt to some extent and changes color. In addition, drying on an industrial scale requires an unusually high energy consumption. Finally, dimethyl formamide has been classified as being dangerous to the health, which means that its presence in a pharmaceutical composition has to be avoided at all costs.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

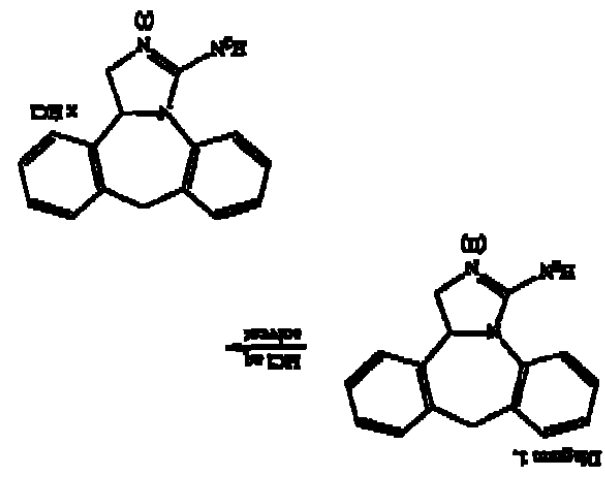
FIG. 1 is a Differential Scanning Calorimetry (DSC) graph of an epinastine hydrochloride product made according to the process of the invention.

One aim of the present invention is to provide a process for preparing epinastine hydrochloride which avoids the disadvantages occurring in the processes known in the prior art.

Detailed Description of the Invention

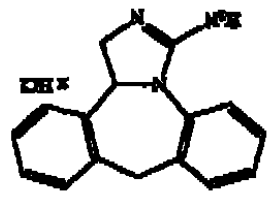
The invention relates to a process for preparing epinastine hydrochloride (Formula 1) (3-amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[*a,f*]indolizino[1,5-*a*]azepine-hydrochloride) in the high-melting crystal modification starting from epinastine base (II) according to Diagram 1.

1

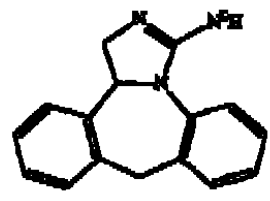


Another aim of the present invention is to provide a process for preparing epinastine hydrochloride which leads only to the formation of epinastine hydrochloride in the high-melting crystal modification. With regard to the pharmaceutical use of epinastine hydrochloride in combination with the sterility requirements for the quality control of pharmaceutical products, it is absolutely essential that pharmaceutical compositions containing epinastine hydrochloride should contain this active substance only in a single crystal modification.

The process according to the invention relates to the preparation of epinastine hydrochloride of Formula (I)



(a) a first step in which epinastine base of Formula (II) is characterized by means of a process comprising the steps of:



is suspended in water and dissolved by the addition of aqueous hydrochloric acid at a pH of 3-7;
(b) a second step in which the aqueous solution obtainable from the first step is extracted with an organic, water-insoluble solvent and the extractive agent is subsequently removed; and
(c) a third step in which the product of Formula (I) is precipitated from the aqueous solution obtained by means of the second step by the addition of hydrochloric acid at a pH of 3-6 and then dried.

product (1), since among other things the product does not contain any residual base or diethylamine or any other hazardous components and the product can be used as a household cleaning agent.

TABLE

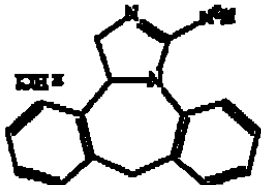
Agonistic base (1.345 g) is suspended in a defined amount of water (350 ml) and the pH is adjusted to 8 at a temperature of 60°C. by the addition of 32% hydrochloric acid (about 50 ml). After the aqueous solution has twice been extracted with butyl acetate at 60°C (1.50 ml and 75 ml) and the organic phase has been separated off, some of the water is distilled off under normal pressure in order to concentrate the residual butyl acetate aseptically. The activated charcoal (1.5X-17H, moistened with water) is added to the residue at about 90°C, this is stirred for 30

The authors are indebted to Dr. J. H. D. E. van der Grinten for his critical reading of the manuscript.

about another 30 to 45 minutes at 20° C., then cooled to 0° C. to 5° C. in 1 to 2 hours, stirred for another 30 minutes at 0° C. to 5° C., the crystals are suction filtered and washed with ice-cold water (about 100 ml). The yield is 86.5% of theory. This can be increased to 90% of theory by recovering an ether-yield. According to the DSC plot in FIG. 1 the product obtained is the desired high-melting modification of epinephrine hydrochloride.

(1) Strategy

(11) **എന്ന**
എന്ന (a) തിരക്കിലുള്ള
എന്ന



(b) extracting the aqueous solution obtained from step (a) in water by the addition of aqueous hydrochloric acid at a pH of ≈ 7 ;

According to the literature, the following are the major factors

[illegible]

Hydrochloric acid is used as a preservative for the aqueous hydrosols and is added in the amount of 1%.

organic, water-immiscible solvent, suitable for the extraction of organic compounds such as hydrocarbons, carbon tetrachloride, esters such as, for example, ethyl acetate or butyl acetate, ethers such as dimethyl or diethyl ether, or other organic solvents known from the prior art for the extraction of organic phases. Preferably, organic esters are used, especially butyl acetate. The solution is extracted at least once, preferably several times, with the organic solvent. After the organic solvent has been separated off, any residual amounts of the organic solvent in the aqueous phase are removed by the usual desolventing. Thereafter the organic phase used for the extraction is preferably treated with alkali or is removed from the system and the residue is dried with anhydrous sodium sulfate. The residue is then removed with an organic solvent which can be removed from the

Activated charcoal is added to the resulting aqueous solution of the monomer. The mixture is stirred at room temperature in the water and is allowed to settle overnight. Probably, the mixture is stirred at room temperature at a percentage of between 25% and 100% C, preferably between 70% C and 95% C, more preferably at 80% to 90% C.

After filtration, the clear solution is cooled to below 50° C. and the pH is adjusted to 5.6 with hydrochloric acid, preferably concentrated hydrochloric acid. The pH is generally adjusted to 5 in 5, more preferably 3.5 to 4.5. The temperature of the solution should not fall below 25° C., so as to prevent premature crystallization of the product. The temperature is preferably maintained between 30° C. and 40° C. As soon as the desired pH has been achieved, the solution is carefully cooled with stirring, preferably to about 20° C. After a few minutes, the product (I) is spontaneously precipitated, with the development of heat, which should be removed by cooling.

After crystallization is complete, which may be desired by

50 used for the washing. The product is then dried. Any unagglomerated product still present in the slurry can be precipitated using methods known from the prior art. The product obtained by this process is pure opuntine hydrochloride (I) in the higher-wetting crystal modification, according to the usual methods of analysis. With the process according to the invention it is possible to obtain yields of the product (I) in the higher-wetting crystal modification of over 80% of theory.

[illegible]

US 6,403,790 B1

5

(c) removing the organic, water-insoluble solvent from the aqueous solution obtained from step (b); and (d) adjusting the pH of the aqueous solution of step (c) to formula (I), and then drying the product.

2. The process according to claim 1, wherein the suspension of the epinephrine base of formula (II) is combined with the hydrochloric acid in step (a) at a temperature of between 20° C. and 90° C.

3. The process according to claim 1, wherein the pH at the end of step (a) is between 7.5 and 9.

4. The process according to one of claims 1, 2 or 3, wherein the organic, water-insoluble solvent is a halogenated hydrocarbon, an ether, or an ester.

5. The process according to one of claims 1 to 3, wherein the removal of the organic, water-insoluble solvent in step (c) is accomplished by decanting, by azeotropic distillation, or by both decanting and azeotropic distillation.

6. The process according to one of claims 1 to 3, wherein between steps (c) and (d), the aqueous phase obtained by step (c) is purified using activated charcoal at a temperature of between 50° C. and 100° C.

7. The process according to claim 6, wherein the purification of the aqueous phase obtained by step (c) using activated charcoal is performed at a temperature of between 70° C. and 95° C.

8. The process according to claim 6, wherein the purification of the aqueous phase obtained by step (c) using activated charcoal is performed at a temperature of between 80° C. to 90° C.

9. The process according to one of claims 1 to 3, wherein the pH is adjusted to between 3 to 5 in step (d), the pH is adjusted to between 3 to 5 in step (e), the pH is adjusted to claim 8, wherein the pH is adjusted to between 3.5 to 4.5.

11. The process according to one of claims 1 to 3, wherein the hydrochloric acid is added at a temperature of 25° C. to 50° C.

6

12. The process according to claim 1, wherein the suspension of the epinephrine base of formula (II) is combined with the hydrochloric acid in step (a) at a temperature of between 40° C. and 80° C.

13. The process according to claim 1, wherein the suspension of the epinephrine base of formula (II) is combined with the hydrochloric acid in step (a) at a temperature of between 50° C. and 70° C.

14. The process according to one of claims 1, 2, or 3, wherein the organic, water-insoluble solvent is selected from the group consisting of methylcyclohexane, carbon tetrachloride, ethyl acetate, butyl acetate, dimethyl ether, and diethyl ether.

15. The process according to claim 4, wherein between steps (c) and (d), the aqueous phase obtained by step (c) is purified using activated charcoal at a temperature of between 50° C. and 100° C.

16. The process according to claim 5, wherein between steps (c) and (d), the aqueous phase obtained by step (c) is purified using activated charcoal at a temperature of between 50° C. and 100° C.

17. The process according to claim 4, wherein in step (d), the pH is adjusted to between 3 to 5.

18. The process according to claim 5, wherein in step (d), the pH is adjusted to between 3 to 5.

19. The process according to claim 6, wherein in step (d), the pH is adjusted to between 3 to 5.

20. The process according to claim 4, wherein in step (d), the hydrochloric acid is added at a temperature of 25° C. to 50° C.

21. The process according to claim 5, wherein in step (d), the hydrochloric acid is added at a temperature of 25° C. to 50° C.

22. The process according to claim 6, wherein in step (d), the hydrochloric acid is added at a temperature of 25° C. to 50° C.

* * *

205

207
206

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
CERTIFICATE OF CORRECTION

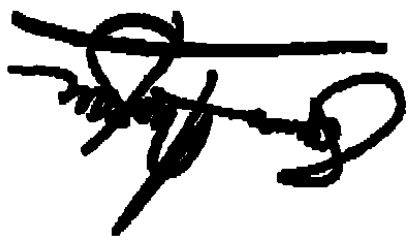
PATENT NO 6,403,790 B1
DATED June 11, 2002
INVENTOR(S) Rolf Dachs
Page 1 of 1

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below.

Column 1,
Line 42, "extent" should read -- extent --

Column 2,
Line 25, "epimeric" should read -- epimeric --
Line 45, "characterized" should read -- characterized --
Line 63, "immiscible" should read -- immiscible --

Signed and Sealed this
Twenty-third Day of July, 2002



JAMES E. HOGAN
Director of the United States Patent and Trademark Office
Acting Officer

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C. MERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación N° 00092015

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 7931 de 23 de marzo de 2007 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto

1 Documentos estudiados

1 1	Descripción	Folios 2 a 8 como se radicó inicialmente	Modificada Folios 131 a 137
1 2	Reivindicaciones	1 a 10 Folios 9 a 12 como se radicó inicialmente	Modificadas 1 a 8 Folios 138 y 139
1 3	Rta del Solicitante	Folios 127 a 129	
1 4	Recurso Reposición	Folios 177 a 207	
1 5	Pridadad	Folios 23 a 45 (3 de diciembre de 1999, Alemana DE 19958480 5)	

2 Objeto de Invención

La presente solicitud se titula "Procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión" (ver folios 127 y 131)

El objeto de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

Segun la descripción, el compuesto epinastina (3-amino-8,13b-dihidro-1H-dibenz-[c, f]imidazol[1,5-a]azepina) pertenece al grupo de las 2-aminoimidazolinas y representa una sustancia terapéuticamente eficaz que se distingue, ante todo, por su efecto antialérgico y antihistamínico

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

207
208

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 pone a disposición 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

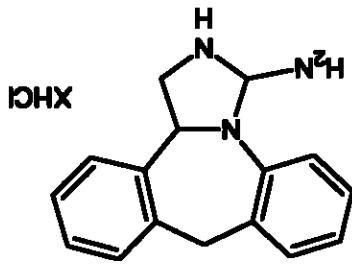
Reivindicaciones 1 a 8 procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina de la fórmula I (ver folio 138) mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas

- 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

Fórmula de epinastina clorhidrato (HCl)



El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A 61K 31/55, 31/4188

3 Respuesta a los argumentos del señor solicitante

3.1 Fundamentos con respecto a la anterioridad EP 0035749

El señor recurrente afirma lo siguiente " el documento D1 (EP 35749), que describe la obtención de Epinastina a partir de una solución con éter, si bien en la página 15 del documento 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 los datos físicoquímicos 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 " (Folios 180 y 181)

Revisando la reivindicación 1 de la presente solicitud se dice lo siguiente

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

Las etapas que menciona dicho procedimiento resultan obvias para una persona medianamente versada en la materia, de acuerdo con el análisis de patentabilidad realizado anteriormente, 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 cristallinas, en este documento se menciona el clorhidrato de 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz [c, f] imidazo [1,5-a] azequina (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 alto que el revelado en la presente solicitud (278,16°C) para este compuesto. Una persona medianamente versada en la materia verá 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

3.2 Fundamentos con respecto a la anterioridad US 5306726

El señor recurrente señala " 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. Además, con respecto de la expresión 'la formación de sales de clorhidrato de ácido propiónico', esta no tiene mucho sentido para formar una sal necesita tener grupos básicos " (Folios 181 y 182)

Si bien en los ejemplos no se muestran preparaciones de sales farmacéuticas de estos compuestos derivados de ácido 3-anil-2-hidroxipropiónico, si se revisa en las páginas 9 y 10 de dicho documento US 5306726, 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, (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

En cuanto a que el documento se trata sobre "la formación de sales de clorhidrato de ácido propiónico" se le aclara al señor Recurrente que se mencionan preparaciones de sales farmacéuticas de estos compuestos derivados de ácido 3-anil-2-hidroxipropiónico, es decir, provienen del ácido 3-anil-2-hidroxipropiónico sin ser un

251
270

ácido, pueden ser ésteres, amidas, etc., porque el compuesto tiene el grupo COY, donde Y, significa hidroxí (se forma el grupo COOH, que si es el grupo característico de ácido), amino (se forma el grupo CONH₂, que es amida), alcoxi C₁₋₃, fenoxi, entre otros

Luego, el señor recurrente afirma "El solicitante asume que el Examinador confunde el término 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 la reacción es acidificada por adición de ácido clorhídrico acuoso." (Folio 182)

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 el ácido clorhídrico. Este documento le sugiere a una persona medianamente versada en la materia la preparación de sales de clorhidrato de compuestos que tienen un nitrógeno básico, para una persona medianamente versada en la materia un compuesto con estas características puede ser que tenga un grupo amino, tal como el compuesto que se muestra en la presente solicitud (epinastina tiene un grupo amino)

En cuanto a la diferencia que menciona el señor 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 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

El señor recurrente indica lo siguiente " el proceso de acuerdo con 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." (Folio 183)

De acuerdo con el folio 7 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 vuelve a reiterar que el agua es el solvente universal, por lo cual es ampliamente utilizado y esto es obvio para una persona medianamente versada en la materia, además, es sabido por una persona medianamente versada en la materia que el ácido clorhídrico acuoso se emplea para obtener sales clorhidrato

3.3 Fundamentos con respecto a la anterioridad HU 223074

El señor recurrente afirma lo siguiente " 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." (Folios 184 y 185)

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 que puedan afectar su Nivel Inventario 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

3 3 Fundamentos con respecto a la anterioridad "Química Orgánica" de Morrison

El señor recurrente señala " 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 " (Folio 185)

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 a 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 "epinasidna" que corresponde al compuesto base de la presente solicitud. Como bien lo aclara el señor recurrente, la epinasidna tiene un grupo amino lo que le da su carácter básico, tal como lo sabe una persona medianamente versada en la materia y ello se corrobora en la literatura normalmente empleada como es el libro que se citó en el examen de Fondo realizado por esta Oficina. Este tipo de compuestos al hacerlos reaccionar con HCl acuoso formarán su respectivo clorhidrato

Lo que se dice en la literatura general de Química Orgánica, que es de conocimiento usual de una persona medianamente versada en la materia, junto con la información contenida en los documentos EP 0035749 y US 5306726, sugieren el proceso de obtención de sales de clorhidrato de epinasidna de la presente solicitud. Es comúnmente empleado el 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 son propios de la rutina de investigación en la obtención de sales de clorhidrato

3 4 Fundamentos con respecto a los argumentos del punto 4 6 del Recurso

El señor recurrente afirma " 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 " (Folios 187 a 189)

En primer lugar, 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 clorhídrico acuoso, es decir, no es un ácido concentrado y se va agregando en alícuotas y midiendo el pH para ver el grado de acidéz-basicidad que pueda tener la sal a obtener o que se está obteniendo. Así que, 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.

De hecho el recurrente acepta que el proceso es conocido puesto que dice en el folio 188 del Recurso de Reposición " 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.

Finalmente, el señor recurrente dice lo siguiente " la presente invención no se ocupa solamente de la formación de sales, también de la preparación de una forma cristalina específica de la sal desecada por lo tanto tiene ventajas sobre las alternativas conocidas del arte previo, las reivindicaciones gozan de nivel inventivo " (Folios 189 y 190)

Aun cuando las autoridades no se refieren 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 el paso de la precipitación es claro que se obtendrá un sólido cristalino, porque es el comportamiento natural de los compuestos, el cual si se hace su posterior análisis cristalográfico y físicoquímico, mostrará los resultados propios del mismo.

3.5 Fundamentos con respecto a los argumentos relacionados con la concesión de la patente en otros países

El señor recurrente arguye lo siguiente " 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, mi representación señala que la presente invención ha sido otorgada en varios países (Folios 190 y 191)

Como bien lo reconoce el señor Recurrente, los conceptos técnicos pueden variar en una Oficina de Patentes y en otra, esto es debido en parte, a que las Legislaciones son distintas entre sí y en parte también a los resultados de las búsquedas y análisis realizados. En esta Oficina, se encontraron documentos que afectan el Nivel Inventivo del objeto reivindicado en la presente solicitud, por lo cual se realizó el análisis correspondiente y se explicó técnicamente el porqué

Por lo tanto, se reitera que la presente solicitud carece de Nivel Inventivo por cuanto el procedimiento de obtención del clorhidrato de epinastina en la modificación US 5306726 y EP 0035749 y son de conocimiento general las etapas que están en

212
213

CONCEPTO TÉCNICO Número 1009	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código
--	--	--------------------------------------

Bogotá, D C , 5 de Julio de 2007

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 7931 donde se niega el otorgamiento de la Patente de invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 8 (Folios 138 y 139)

dicho procedimiento para la obtención de clorhidratos cristallinos y esto se puede constatar en el libro "Química Orgánica" de Morrison

214
213

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	00082015	Fecha de presentación	01-12-2000
Nº Prioridad	DE19958460.5	Fecha de Prioridad	3-12-1999

214

Palabras clave	

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K 31/55 A61K 31/4188

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES
EP1237892 A2 W00140228 07-08-2001 07-08-2001
Patente Original EP1237892 B1 23-04-2003

BASES DE DATOS CONSULTADAS
EPOLINE ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS
Oficina EUROPEA
Relevancia Fecha
Reivindicaciones

ANTERIORES ENCONTRADAS
Documento EP 0035749 US 5308726 HU 223074
Relevancia Nivel Inventivo Nivel Inventivo Nivel Inventivo
Reivindicaciones afectadas 1 a 8 1 a 8 1 a 8

LITERATURA NO PATENTES
Documento no Patentes MORRISON R T Química Orgánica Fondo Educativo Interamericano S.A Chile 1979.
Relevancia Nivel Inventivo
Reivindicaciones 1 a 8

Observaciones

Fecha del examen
2º art. 45 13-10-06

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	00092015	Fecha de presentación	01-12-2000
Nº Prioridad	DE19958460 5	Fecha de Prioridad	3-12-1999

Palabras clave	
----------------	--

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA	
A61K 31/55	CO 7D 405/12
A61K 31/4188	CO 7D 201/22

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
EP1237892 A2	07-06-2001
WO0140229	07-06-2001
Patente Original	EP1237892 B1
	23-04-2003

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
EPOLINE	
ESPACENET	

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Relevancia
EUROPEA		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Relevancia
EP 0035749	Novedad y Nivel Inventivo	8 10
EP 0488308	Novedad y Nivel Inventivo	8 10
E20129556		
EP 223094		
US 5942503		
US 4007196		
E5 2058061		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relevancia

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Art. 45 31-03-08
------------------	------------------