

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

202080
Bogotá, D.C., Septiembre 14 de 2007

Abogado
EMILIO FERRERO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-031209- -00005-0000

Fecha: 2007-09-27 14:05:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Solicitante: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG.**

ASUNTO

Radicación	03-31209
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	12063
Folios	14

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 45 a 60 como se radico originalmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 A 12. Folios: 61 a 62 como se radico originalmente.
- 1.3. Prioridad: DE 10050621.6 del 12 de Octubre de 2000.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **MONOHIDRATO CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO.**

El objeto de la solicitud de la presente invención se refiere a un monohidrato cristalino del bromuro de tiotropio, un procedimiento para su preparación y a su uso en la preparación de un medicamento con efecto anticolinérgico.

- Reivindicaciones 1 – 4, 12: Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino e hidratos cristalinos del mismo.
- Reivindicaciones 5 – 6, 11: Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.

- Reivindicaciones 7 - 8: Medicamento caracterizado por un contenido de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.
- Reivindicaciones 9 - 10: Utilización de bromuro de tiotropio monohidrato para la preparación de un medicamento.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de obtener un compuesto cristalino de Bromuro de Tiotropio, estable bajo diferentes condiciones medioambientales durante el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica y en las composiciones finales del medicamento durante el almacenamiento; altamente puro, de distribución y tamaño de partícula uniforme, de manera tal que proporcione una ventaja significativa con respecto a formas menos estables.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta una nueva forma cristalina estable del compuesto Bromuro de Tiotropio que satisfaga las elevadas exigencias que se solicitan de un principio activo medicamentoso.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K31/445, A61K31/381, A61K31/46, A61P9/06, A61P43/00, C07D451/10, C07D451/14, A61K31/445, A61K31/381, A61K31/46, A61P11/00, A61P25/00, C07D451/00, C07D451/10, A61K31/445, A61K31/46, C07D451/14, A61K9/72, A61K9/14, A61K9/72, A61K31/439.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de las reivindicaciones se encontró falta de claridad debido a que:

- **Reivindicaciones 12:** El compuesto de la presente reivindicación está caracterizado por el procedimiento para su obtención, mas no por sus características técnicas estructurales.

4. Reivindicaciones relativas a uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 10 y 11 se refieren al uso de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades como el asma y el EPOC. Teniendo en cuenta que los usos no están comprendidos dentro de la categoría de producto y procedimiento, no son objeto de protección por patente.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 12 de Octubre de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de

publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	ES2052125	Nuevos esteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes,sus productos de cuaternización , asi como la preparación y utilización de estos compuestos	27/03/1991
D2	Libro (*)	Remington Farmacia	1995

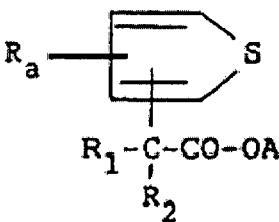
(*) Alfonso R. Gennaro. Tomo 1. "Remington Farmacia". Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo18 D486)

• Las reivindicaciones 1 – 4 y 12 se refieren al Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino caracterizado por un espectro infrarrojo, por un diagrama de análisis térmico mediante DSC y por una celda monoclinica; e hidratos cristalinos del mismo. Dicho procedimiento se ve afectado por los siguientes documentos más cercanos encontrados en el Estado de la Técnica:

D1 que enseña compuestos de fórmula I, entre los que se encuentra el bromuro de ipratropio (117 - 123).



La diferencia con la solicitud en estudio es que esta última aporta formas cristalinas hidratadas del mismo agente activo, sin embargo aunque no se nombran literalmente formas cristalinas del mismo en D1, se entienden comprendidas en el estado de la técnica, ya que son intrínsecas a cada sustancia específica, pues toda sustancia tiene la capacidad de manifestarse en ordenamientos cristalinos diversos. Por lo tanto, el hallazgo de estas formas cristalinas y el reporte de las mismas tales como datos de espectro infrarrojo, de análisis térmico mediante DSC y de celda monoclinica no suponen despliegue inventivo, pues se trata simplemente del descubrimiento de la propiedad de una materia conocida.

• Las reivindicaciones 5 – 6, 11 se refieren a un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino caracterizado por la recolección del bromuro de ipratropio en agua, calentamiento de esta mezcla, adición y posterior separación de carbón activado de la mezcla (paso al que se

omite en la reivindicación 11) y cristalización del producto de la separación por enfriamiento lento de la solución acuosa. Dicho procedimiento se ve afectado por los siguientes documentos más cercanos encontrados en el Estado de la Técnica:

D1 que enseña un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, entre los cuales se encuentra el bromuro de ipratropio (Folios 117 - 123).

D2 que enseña: "Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (pág. 373. Folio 124). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de **sobresaturación** (superenfriamiento), **formación de núcleos y crecimiento de cristales** ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química ó al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. **Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos.** Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o **la forma de un cristal dado depende** en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y **del solvente** (pág. 2446, Folio 125).

Teniendo en cuenta lo anterior, el experto en la materia motivado por la obtención de una forma más estable, pura, de distribución y tamaño de partícula uniforme del activo bromuro de ipratropio, siguiendo la sugerencia mencionada en **D2** y partiendo del procedimiento descrito en **D1** (como se muestra en el capítulo descriptivo Folio 50); lograría las formas cristalinas reivindicadas en esta solicitud.

- Las reivindicaciones 7 y 8 se refieren a un medicamento caracterizado por un contenido de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Teniendo en cuenta que los compuestos cristalinos reivindicados carecen de nivel inventivo, los productos medicamentosos que los contienen, también carecen del mismo.

Consideraciones adicionales:

Es de conocimiento común en el ámbito de la química que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo; dicho fenómeno se da de manera espontánea, por el mero hecho de cambiarle: el solvente, la temperatura, la velocidad de cristalización o la presión. Se da espontáneamente por ser una tendencia natural de las sustancias orgánicas a cristalizarse en diferentes agrupaciones moleculares o estados cristalinos y por ser una habilidad intrínseca de las sustancias. Las diferentes agrupaciones o estados cristalinos de las sustancias tienen exactamente las mismas propiedades en los estados líquido y gaseoso; solamente en estado sólido, difieren sus propiedades morfológicas. Además, un compuesto puede producir cristales con diferente morfología (hábitos cristalinos).

En cualquier polimorfo la estructura química molecular original no cambia, sino que presenta una acomodación diversa de su unidad repetitiva en el espacio, que le confiere una forma cristalina diferente; siendo claro además que los polimorfos se manifiestan bajo alguno de los siete sistemas

cristalinos, por lo tanto un polimorfo no puede decirse que es nuevo, a menos que éste de origen a un sistema cristalino distinto. De allí que cuando se habla de polimorfos de una molécula solo se enumeran por formas A, B etc., Nunca un polimorfo se designa con un nuevo nombre químico, puesto que se trata de la sustancia conocida, y además el cristal nunca produce el efecto farmacológico, lo hace la molécula individual.

7. Conclusión:

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	ES2052125	1 – 4, 5 – 6, 11, 12	Nivel inventivo
D2	Libro	5 – 6, 11	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
28 SET. 2007

CONCEPTO TECNICO No. 1637	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202071
---------------------------	---