

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-202) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-031209--00007-0000

Fecha: 2008-02-05 16:54:29 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03.031.209
Asunto : Solicitud de Patente para **MONOHIDRATO CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO.**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Fecha de Solicitud : 11 de abril de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **12063** notificado por fijación en lista del 28 de septiembre de 2007.

2. Mediante mi memorial de fecha 21 de diciembre de 2007 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **12063**.

3. Mediante el Oficio No. **12063** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y REIVINDICACIONES DE USO

Con el fin de subsanar las objeciones que sobre claridad y por contener reivindicaciones de usos hizo su Despacho, presento nuevo capítulo reivindicatorio con 7 reivindicaciones

en el cual se han eliminado las reivindicaciones 10 a 12 de acuerdo con lo sugerido por su Despacho.

De esta manera es claro que con la anterior modificación del capítulo reivindicatorio queda subsanada la objeción que por claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho.

3.2. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos **D1** y **D2** afectan el nivel inventivo de la presente invención pues considera que el experto en la materia motivado por la obtención de una forma mas estable, pura, de distribución y tamaño de partícula uniforme del activo bromuro de ipatropio, siguiendo la sugerencia mencionada en D2 y partiendo del procedimiento descrito en D1; lograría las formas cristalinas reivindicadas en la solicitud.

A este respecto, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico en la invención bajo análisis, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el mencionado método problema-solución también señala que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico

estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

De la misma forma, el Manual Andino de Patentes¹ en la sección 10.8. referente al nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, establece que en el área de la Química un compuesto o una composición química tienen nivel inventivo si se cumple **alguno** de los dos requisitos siguientes :

"a) ¿Cuándo un compuesto químico o composición química tienen nivel inventivo?

- El compuesto tiene una estructura inesperada (**caso poco frecuente**); o,
- Presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. **El efecto inesperado** puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, **o bien ser igual pero con una mejora en los resultados**).” (Negrita fuera del texto)

Adicionalmente, a este respecto dicho Manual también plantea que:

"b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?

- Efecto o uso no esperado: La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera mas común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.
- Tipos de efecto sorprendente: (i) completamente diferente de los usos o efectos conocidos de compuesto descritos en el estado de la técnica; y (ii) **una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica mas próximo.**

¹ Manual Andino de Patentes. Pág.82.

- Uso o efecto no descrito previamente: un uso o efecto se considerara sorprendente cuando para los compuesto descritos en el estado de la técnica no haya sido descrito ningún uso o efecto y este no pueda ser derivable del conocimiento general."²

De acuerdo con lo anterior, procederemos a indicar las razones por las cuales los documentos citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

Veamos:

Primero que todo es importante poner de presente que el objeto de la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina estable del compuesto bromuro de tiotropio que cumpla los estrictos requisitos a los que están sujetas las sustancias farmacéuticamente activas (ver la parte introductiva de la descripción presentada originalmente). Así, toda vez que la modificación cristalina del bromuro de tiotropio monohidrato de la presente invención cumple con aquellos requisitos, se puede afirmar que la invención cumple con su objetivo.

Así, la modificación cristalina reivindicada en la presente solicitud no solo es estable y farmacéuticamente aceptable sino que además muestra, en comparación con la modificación de acuerdo al arte más cercano, esto es D1, propiedades sorprendentemente superiores y por lo tanto inventivas. Prueba de lo anterior puede ser encontrada en los siguientes experimentos.

El bromuro de tiotropio debe ser aplicado por vía de inhalación, lo cual requiere que la sustancia activa esté presente en tamaños de partículas mínimas (fracción inhalable; rango sub-micra inferior a 5µm). Estos tamaños de partículas deben que ser obtenidos por medio de la pulverización de la sustancia activa, o micronización.

² IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Pág.. 82-83.

Dado que el bromuro de tiotropio debe ser administrado por vía de inhalación, las propiedades fisicoquímicas de la modificación cristalina deben permanecer estables durante y después del proceso de micronización. De otra manera, de acuerdo con la descripción, no sería posible lograr una administración reproducible del compuesto, lo cual es obligatorio para garantizar el resultado terapéutico.

El bromuro de tiotropio monohidrato de acuerdo a la invención fue micronizado con un molino de chorro de aire (presión de pulverización: 5.5 bares). Inmediatamente después del proceso de pulverización las muestras micronizadas fueron analizadas con respecto a su tamaño de partícula por medio de difracción láser (difracción Fraunhofer). Los valores característicos x_{10} , x_{50} y x_{90} y los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ fueron determinados. Los valores característicos x_{10} , x_{50} y x_{90} denotan el valor de la mediana del tamaño de partícula (en μm) debajo de las cuales yace el 10%, 50% y 90% de las partículas, respectivamente (con relación a la distribución por volumen de las partículas individuales). Los valores característicos de $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ corresponden a la cantidad de partículas (en %) que están por debajo de las 1,1 μm , 2,2 μm y 3,1 μm , respectivamente, con base en la distribución por volumen de las partículas.

La Tabla 1 muestra los resultados para 3 muestras micronizadas de monohidrato de acuerdo a la invención y los valores de las medianas obtenidos para las mismas.

Tabla 1.

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
Muestra 1	0,70	1,65	3,47	28,93	67,24	85,74
Muestra 2	0,71	1,69	3,54	27,76	65,76	84,65
Muestra 1	0,72	1,74	3,60	26,34	64,14	83,62
Mediana	0,71	1,69	3,54	27,68	65,71	84,67

Con el fin de cumplir con los requisitos a los que están sujetas las sustancias farmacéuticamente activas, la estabilidad del producto micronizado debe estar garantizada no solo a corto plazo, después de la micronización bajo condiciones moderadas, sino que se debe asegurar su estabilidad cuando se aplican condiciones más severas. Si el producto micronizado cambia sus propiedades fisicoquímicas dramáticamente, al cambiar por ejemplo las condiciones climáticas, su empleo dentro de una composición farmacéutica en polvo sería inadmisibile.

Por lo tanto, con el fin de corroborar la estabilidad de los productos micronizados reivindicados bajo condiciones climáticas más severas, las muestras fueron sometidas a una temperatura de 40°C a una humedad relativa (esto es, vapor de agua) del 75% por 3 días.

La tabla 2 muestra los resultados para las 3 muestras micronizadas del monohidrato de acuerdo a la invención y los valores de las medianas obtenidos para las mismas después de la prueba de estabilidad.

Tabla 2.

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
Muestra 1	0,79	1,91	3,61	20,76	59,64	82,29
Muestra 2	0,80	1,93	3,64	20,22	58,90	81,69
Muestra 1	0,77	1,86	3,56	22,13	61,26	83,37
Mediana	0,79	1,90	3,60	21,04	59,63	82,45

De la comparación de los valores de las tablas 1 y 2, se observa una pequeña reducción de los valores característicos $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$. Después de realizar una prueba de estabilidad, la cantidad de partículas con un tamaño de partícula promedio inferior a 1,1 μm $Q_{(1,1)}$ fue reducida absolutamente en 6,64%; la cantidad de partículas con un tamaño de partícula promedio inferior a 2,2 μm $Q_{(2,2)}$ fue reducida absolutamente en 6,08%; y la

cantidad de partículas con un tamaño de partícula promedio inferior a $3,1 \mu\text{m}$ $Q_{(3,1)}$ fue reducida absolutamente en 2,22%.

Lo anterior demuestra que el monohidrato reivindicado después de ser sometido a un proceso de micronización y condiciones ambientales extremas sufre únicamente un ligero incremento en el tamaño de partícula, por lo cual se puede aseverar que el mismo es estable y farmacéuticamente aceptable.

Así, con el fin de demostrar la relevancia de las pruebas anteriores y el efecto sorprendente de los compuestos reivindicados, las mismas condiciones de prueba fueron aplicadas al bromuro de tiotropio revelado en D1.

La Tabla 3 muestra los resultados para las 3 muestras del bromuro de tiotropio micronizado de D1 y los valores de mediana obtenidos para las mismas.

Tabla 3.

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
Muestra A	0,68	1,55	3,18	31,37	71,45	89,26
Muestra B	0,69	1,57	3,24	30,89	70,69	88,61
Muestra C	0,69	1,58	3,25	30,36	70,32	88,53
Mediana	0,69	1,57	3,22	30,87	70,82	88,80

Una comparación de los valores de las medianas obtenidos para las muestras 1 a 3 (monohidrato de acuerdo a la invención) con aquellos de las muestras A a B de la anterioridad muestran que la micronización de ambas modificaciones de cristales conllevan a productos micronizados con una cantidad igual de fracciones de partículas finas (es decir: la cantidad de partículas en la modificación micronizada de acuerdo a la invención con un tamaño promedio de partícula de $1,1 \mu\text{m}$ o inferior a éste (=valor $Q_{(1,1)}$) es de

27,68%. El valor correspondiente para la modificación micronizada de la anterioridad es de 30,87%).

De la misma forma, las 3 muestras A a B de la anterioridad fueron sometidas a una prueba de estabilidad a 40°C, 75%h.r. por 3 días. A este respecto, ponemos de presente que las condiciones de la prueba de esfuerzo fueron idénticas a las que se le aplicaron al monohidrato reivindicado.

La Tabla 4 muestra los resultados para las 3 muestras micronizadas de la anterioridad después de la prueba de estabilidad.

Tabla 4

	X(10) [μm]	X(50) [μm]	X(90) [μm]	Q(1,1) [%]	Q(2,2) [%]	Q(3,1) [%]
Muestra A	1,16	2,37	4,17	8,41	44,30	71,34
Muestra B	1,16	2,38	4,19	8,29	44,10	71,12
Muestra C	1,15	2,36	4,12	8,54	44,88	72,11
Mediana	1,16	2,37	4,16	8,41	44,43	71,52

La comparación de los valores en las tablas 3 y 4 revela **una dramática reducción en la fracción de partículas finas para la modificación micronizada de D1**. Después de realizar una prueba de estabilidad, la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula inferior a 1,1 μm $Q_{(1,1)}$ fue **reducida absolutamente en 22,46%**; la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula inferior a 2,2 μm $Q_{(2,2)}$ fue **reducida absolutamente en 26,39%**; y la cantidad de partículas con un tamaño promedio de partícula inferior a 3,1 μm $Q_{(3,3)}$ fue **reducida absolutamente en 17,28%**.

Estos resultados **demuestran un dramático crecimiento del tamaño de partículas para la modificación micronizada de D1** después de realizar la prueba de estabilidad.

Por lo tanto, mientras la fracción de partículas finas del bromuro de tiotropio monohidrato micronizado reivindicado permaneció sin ningún cambio significativo, aún durante condiciones de tensión, la fracción de partículas finas de la modificación de la anterioridad se redujo dramáticamente.

Por consiguiente, las pruebas de estabilidad demuestran claramente la optimización en las propiedades de la modificación cristalina de acuerdo a la invención en comparación con la modificación de D1.

Por lo tanto, toda vez que ni las modificaciones reivindicadas ni su método de producción (i) se encontraban enseñadas y/o sugeridas en el documento del estado del arte más próximo (D1), (ii) las mismas no podían ser derivadas de manera obvia y evidente por un técnico medio, en los términos del método problema-solución, y (iii) que son el resultado de un proceso de experimentación y análisis que permitió obtener **un compuesto con una estructura de cristal diferente y con parámetros diferentes que le otorgan al mismo propiedades sorprendentes** y un avance en la ciencia de la farmacología, se debe concluir que la presente invención SI tiene nivel inventivo a la luz de D1.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que de acuerdo con el método problema-solución que hemos mencionado anteriormente, solamente resultan relevantes para el estudio del nivel inventivo de una invención los documentos que correspondan al estado del arte más cercano.

A este respecto, es claro que si bien D1 puede ser considerado como el estado del arte más cercano a la presente invención no se puede decir lo mismo del documento D2. En efecto, se debe tener en cuenta que la presente invención no reivindica el fenómeno del polimorfismo ni las características bajo las cuales, en términos generales, el mismo puede tener lugar, sino una forma cristalina específica, con ciertas características que la hacen diferenciable de cualquiera otra y a la cual solamente fue posible llegar gracias a procesos de experimentación y análisis.

Por el contrario, el documento citado como anterioridad D2 revela únicamente información general anterior, es decir teoría sobre el polimorfismo, de tal manera que no se entiende qué proceso mental debió haber seguido un técnico medio en la materia para obtener, partiendo de esta información, los compuestos tal y como se reivindican en la presente invención,

A pesar de lo anterior, y bajo el supuesto que D2 pudiera ser un documento relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención, sería necesario analizar si a la luz del texto *Remington Farmacia (D2)* las modificaciones aquí reivindicadas y sus métodos de obtención podían ser consideradas como obvias y evidentes para un técnico medio, es decir, si las estructuras, los parámetros fisicoquímicos y la funcionalidad de los compuestos y las etapas y condiciones del método se encontraban allí sugeridos y/o enseñados de manera clara y directa³ y si dichos parámetros o el efecto logrado eran predecibles.

A este respecto, el libro *Remington Farmacia* simplemente revela que los polimorfos tienen su origen en un compuesto químico conocido pero cuyas estructuras de cristal son diferentes frente a la estructura del compuesto químico original, lo cual le otorga al polimorfo unos parámetros diferentes que representan un efecto no antes descrito y un avance en la ciencia. Adicionalmente, el mismo texto deja en claro que si bien estas formas polimórficas tienen un origen común, sus procesos de obtención, sus estructuras de cristal y sus parámetros son sustancialmente diferentes.

Por las anteriores razones, es claro que el capítulo de polimorfismo del *Remington Farmacia* citado como anterioridad, en el cual simplemente se señala que el polimorfismo es una característica de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de mas de una especie cristalina y que trata el tema de la cristalización de una forma

³ Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

generalizada, no sugiere o enseña las modificaciones de tiotropio aquí reivindicadas ni las etapas que caracterizan su método de obtención y por lo tanto, la invención de mi representada debe ser considerada inventiva a la luz de D2.

Aún más, citar dicho texto como anterioridad resulta un contrasentido si se tiene en cuenta que precisamente uno de los criterios para establecer que un compuesto tiene nivel inventivo es el hecho de que el mismo posea una estructura inesperada o un efecto inesperado⁴. Así entonces, si el texto señala que la estructura de cristal y los parámetros del polimorfo son diferentes a los del compuesto original y que los mismos no eran conocidos a priori, lo que estaría señalando es que toda nueva forma polimórfica al tener una estructura de cristal y unos parámetros diferentes, tiene nivel inventivo y por ende es patentable.

Esta misma conclusión podría igualmente sustentarse en lo manifestado por su Despacho en otro asunto sometido a su consideración cuando manifestó:

"no existen reglas que permitan predecir cual tipo de polimorfos producirá una sustancia, ya que ese fenómeno es aleatorio, porque depende de factores como presión, temperatura, el solvente en el que se realiza la cristalización y la velocidad de cristalización."⁵

En consecuencia, si no hay forma de determinar qué polimorfos va a producir determinado compuesto, y que tal y como lo afirma su Despacho es un fenómeno aleatorio, no podemos entender cómo puede resultar obvia y evidente las modificaciones aquí reivindicadas a partir de las enseñanzas de las anterioridades citadas (D1 y D2).

⁴ IEPI, BID. **"MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA"**. Quito, Ecuador 2004. Pág.. 82.

⁵ Resolución No. 11061, expedida por la Superintendencia de Industria y Comercio, Expediente No. 200600295.

De la misma forma, la Doctrina ha sido enfática en señalar que:

"...los productos de la misma fórmula química no son idénticos (y por consiguiente novedosos) cuando estos difieren en algún parámetro confiable.

Un compuesto, en el sentido de la **Ley de Patentes**, es cualquier entidad química que se puede diferenciar de forma confiable de otra entidad química a través del uso de parámetros adecuados y suficientes.

Fundamentalmente, compuestos con la misma composición química son idénticos. Lo anterior no es aplicable a formas especiales de compuestos que tengan la misma composición química si no es posible producir estas formas a pesar que su composición química sea conocida.

.....No es posible predecir la aparición de formas polimórficas ni de sus características. Sin embargo cuando dichas formas aparecen, estas pueden contribuir con claras mejoras en la eficiencia de los métodos de producción, lo cual ya ha sido resaltado anteriormente"⁶(subrayado y negrita fuera del texto).

Así entonces, podemos concluir que las formas polimórficas no son predecibles, requieren experimentación, como bien lo ha citado el señor Examinador en el Oficio No. **12063** "*la forma de un cristal dado depende en gran medida de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente*"; y no son idénticas a los compuestos conocidos en el estado de la técnica por cuanto difieren su estructura de cristal y en parámetros confiables, como los patrones de refracción de rayos X, puntos de fusión, solubilidad, espectro infrarrojo, las cuales contribuyen con claras mejoras en la eficiencia de los métodos de producción y representan un avance en la ciencia.

Más aún en un aparte posterior de la acción oficial que acá se contesta su Despacho señala:

⁶ HANSEN. B., HIRSCH. F., "PROTECTING INVENTIONS IN CHEMISTRY". WILEY-VCH, 1997.

"Es de conocimiento común en el ámbito de la química que los compuestos en estado sólido presentan polimorfismo; dicho fenómeno se da de manera espontanea, por el mero hecho de cambiarle: el solvente, la temperatura, la velocidad de cristalización o la presión".

Esta conclusión de su Despacho refuerza lo dicho anteriormente en el sentido que lo reivindicado en la presente invención no es el fenómeno del polimorfismo sino una forma cristalina específica y diferenciable de cualquier otra forma cristalina que del mismo compuesto haya sido conocida y por ende el documento D2 no puede ser considerado como una anterioridad válida de la misma.

Aún más, si se aceptara la conclusión del señor examinador en el sentido que el compuesto reivindicado en la presente solicitud de patente es idéntico a compuestos ya conocidos en el estado del arte, respetuosamente le solicitamos tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aún bajo este supuesto y si se logra demostrar, como se demostró en el presente caso, que el compuesto reivindicado tiene un efecto sorprendente que se materializa en **"una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica mas próximo"**, se debe considerar que el mismo tiene nivel inventivo.

En el evento que su Despacho no esté de acuerdo con lo planteado a este respecto por el manual Andino de Patentes, respetuosamente le solicitamos dejarnos conocer su interpretación a este respecto.

Adicionalmente, respetuosamente ponemos de presente al Despacho que los requisitos de patentabilidad de los polimorfos son los mismos de los isómeros o estereoisómeros, toda vez que estos compuestos, mencionados como patentables en el Manual Andino de Patentes⁷ al igual que los polimorfos, **tienen la misma composición atómica pero**

⁷ Manual Andino de Patentes. Pág.71.

diferente fórmula estructural o las mismas conexiones átomo a átomo, pero diferente orientación espacial.

Por otra parte, respetuosamente ponemos de presente al Despacho que si bien comprendemos que el mismo es autónomo en cuanto al estudio de patentabilidad se refiere, el pliego reivindicatorio de la presente invención ha sido motivo de patente en Estado Unidos (Nº concesión: US6777423) y Europa (Nº concesión: EP-1326862-B1), país que comparte las normas de patentabilidad.

Finalmente, deseamos resaltar que el argumento con relación a que el documento D2 revela suficientes sugerencias para obtener la presente invención, no está bien fundamentado. Toda vez que, **a partir del documento D1, la persona versada en la materia no asumiría siquiera que podría haber la necesidad de buscar nuevas modificaciones del bromuro de tiotropio.** La persona medianamente versada en la materia no podría concluir a partir del documento D1 de ninguna manera que la forma divulgada en la misma podría tener algunas desventajas fisicoquímicas que podrían ser superadas por medio de una diferente modificación cristalina. En otras palabras, los argumentos del Examinador parecen estar basados en un análisis inadmisiblemente guiado por la retrospectiva (análisis ex-post facto) en el que se interpretan las enseñanzas de la anterioridad con el conocimiento respecto a la presente invención en mente.

Por lo tanto, como hemos visto, no solo no existen enseñanzas en el estado de la técnica (D1 y D2) que sugiera la presente invención, sino que adicionalmente las formas de tiotropio reivindicadas y sus procesos de obtención si demuestran propiedades mejoradas en comparación con las existentes en el estado de la técnica y por lo tanto, es claro que la materia reivindicada en la presente invención si goza de nivel inventivo.

4. ANEXOS:

- 4.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 7 reivindicaciones;
- 4.2. Formulario de modificaciones;
- 4.3. Recibo por valor de \$103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

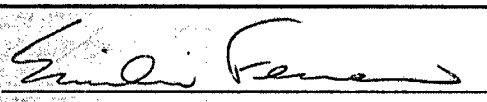
COLO-13736-841-004-9
NNJ\NNJ\ID-118171\WPC13736
No. M-2008-118171\NNJ



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>03.031.209</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-7.440</u> Fecha: <u>29 de enero de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000.00 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

Reivindicaciones

- 1) Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino caracterizado por un máximo endotérmico a $230 \pm 5^\circ\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min.,.
- 2) Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino según la reivindicación 1 caracterizado por un espectro IR que comprende bandas en los números de onda 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 y 720 cm^{-1} , entre otros.
- 3) Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino según la reivindicación 1 o 2 caracterizado por una celda monoclinica única que tiene las siguientes dimensiones: $a = 18.0774\text{\AA}$, $b = 11.9711\text{ \AA}$, $c = 9.9321\text{\AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96\text{ \AA}^3$.
- 4) Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizado porque
 - a) el bromuro de tiotropio se recoge en agua,
 - b) la mezcla obtenida se calienta,
 - c) se añade carbón activado y
 - d) después de separar el carbón activado, se cristaliza lentamente el bromuro de tiotropio monohidrato por el enfriamiento lento de la solución acuosa.
- 5) Proceso según la reivindicación 4 caracterizado porque
 - a) se utilizan 0.4 a 1.5 kg de agua por mol de bromuro de tiotropio empleado,
 - b) la mezcla obtenida se calienta a más de 50°C ,

- c) se emplean de 10 a 50 g de carbón activado por mol de bromuro de tiotropio usado y después que se ha añadido el carbón activado se sigue agitando durante 5 a 60 minutos,
 - d) la mezcla obtenida se filtra, el filtrado obtenido es enfriado a una temperatura de 20-25°C con una tasa de enfriamiento de 1 a 10°C en 10 a 30 minutos y se obtiene así la cristalización del bromuro de tiotropio monohidrato.
-
- 6) Medicamento caracterizado porque contiene bromuro de tiotropio monohidrato cristalino según una de las reivindicaciones 1 a 3.
 - 7) Medicamento según la reivindicación 6 caracterizado porque se trata de un polvo para inhalación.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 7,440
FECHA : ENERO 29 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-031209- -00007-0000

Fecha: 2008-02-05 16:54:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
UNIVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808480	29/01/2008	22,233,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 13236-841-004-9

como metilato de sodio, etilato de sodio, hidruro de sodio y sodio metálico. Para la retirada del alcohol inferior liberado desde el equilibrio, se aplica una presión disminuida y eventualmente el alcohol se separa por destilación azeotrópica. La transesterificación se realiza a temperaturas que, por regla general, no sobrepasan los 95°C. Frecuentemente, la transesterificación transcurre más favorablemente en la masa fundida.

A partir de sales por adición de ácidos de las aminas terciarias se pueden obtener, en caso de que se desee, las bases libres con compuestos básicos apropiados de una manera en sí conocida. La cuaternización se lleva a cabo en disolventes adecuados, tales como acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y cloruro de metileno, preferiblemente a temperatura ambiente; en este caso, como reactivo de cuaternización, se utiliza preferiblemente un correspondiente halogenuro de alquilo, por ejemplo, un bromuro de alquilo. Los productos de transesterificación, en que Q" tiene el significado de NH, sirven como sustancias de partida para los compuestos, en los que R y R' representan en común un grupo alquileo C₄ - C₆. La transformación en el compuesto terciario y luego en el compuesto cuaternario se realiza entonces con ayuda de apropiados 1,4 -, 1,5 - ó 1,6 - dihalógeno - alcanos, sin aislamiento intermedio.

Las sustancias de partida se pueden obtener - siempre que no hayan sido descritos anteriormente - de manera análoga a los compuestos conocidos.

Ejemplos:

éster metílico de ácido di - (2 - tienil) glicólico a partir de éster dimetílico de ácido oxálico y bromuro de 2 - tienilmagnesio;

éster etílico de ácido di - (2 - tienil) glicólico a partir de ácido (2 - tienil) glioxílico y 2 - tienil - litio;

éster etílico de ácido hidroxi - fenil - (2 - tienil) acético a partir de éster metílico de ácido fenilglioxílico y bromuro de 2 - tienilmagnesio o

a partir de éster metílico de ácido (2 - tienil) glioxílico y bromuro de fenilmagnesio.

De manera semejante, se pueden hacer reaccionar éster metílico de ácido 2 - tienil - glioxílico y bromuro de ciclohexilo ciclopentil - magnesio.

También para la preparación de los aminoalcoholes están a disposición varios procedimientos.

La pseudoescopina se puede obtener según M. Polonovski et al., Bull. soc. chim. 43, 79 (1928).

El pseudotropenol se puede aislar a partir de la mezcla (cristalización o destilación fraccionada), que se obtiene, por ejemplo, según V. Hayakawa et al., J. Amer.Chem.Soc., 1978, 100 (6), 1.786, o R. Noyori et al., J. Amer.Chem.Soc. 1974, 96 (10), 3.336.

Partiendo de los 2 - ó 3 - furil - glioxilnitrilos, a través de los ácidos 2 - ó 3 - furil - glioxílicos, obtenibles a partir de ellos, se pueden preparar los correspondientes ésteres metílicos de manera usual. A partir de éstos se obtienen, como se ha descrito, con los derivados organometálicos de 2 - ó 3 - bromo - tiofenos, los correspondientes ésteres de ácido glicólico. Los compuestos organometálicos, que se pueden obtener a partir de 2 -, 3 - ó 4 - halógeno - piridinas, se pueden hacer reaccionar con los ésteres metílicos de ácidos 2 - ó 3 - tienil - glioxílicos para dar los correspondientes ésteres de ácidos glicólicos.

Los ésteres de ácidos tienilglicólicos, en los cuales el anillo de tiofeno contiene flúor en la posición 2 ó 3, se preparan, por ejemplo, a partir de 2 - fluoro - ó 3 - fluoro - tiofenos (bromar para formar 2 - bromo - 3 - fluoro - ó 2 - bromo - 5 - fluoro - tiofenos y, después de transformar en los correspondientes compuestos organometálicos, hacer reaccionar con los ésteres de ácidos glioxílicos apropiados, para dar los ésteres de ácidos glicólicos.

El 2 - fluoro - tiofeno y el 3 - fluoro - tiofeno se pueden hacer reaccionar análogamente como se describe en el artículo de Unterhalt, Arch.Pharm. 322, 839 (1989) para dar los correspondientes ésteres de ácidos glioxílicos, que, por su parte, como ya se ha descrito, se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, con derivados de 2 - ó 3 - tienilo, para dar ésteres de ácidos glicólicos. Mediante una elección adecuada de los componentes, se pueden preparar análogamente ésteres de ácidos di - tienilglicólicos sustituidos simétricamente.

Otra vía se recomienda de manera análoga para la condensación de benzoína y la transposición de ácido benzílico.

Los siguientes Ejemplos ilustran el invento sin limitarlo.

5 Ejemplo 1.

Ester escopínico de ácido di - (2 - tienil) glicólico

10 Se disuelven 50,87 g (0,2 mol) de éster metílico de ácido di - (2 - tienil) glicólico y 31,04 g (0,2 mol) de escopina en 100 ml de tolueno absoluto y se hacen reaccionar con adición de 1,65 g (0,071 átomos - gramo) de sodio en varias porciones, a una temperatura del baño de 90°C. A una temperatura de 78 - 90°C de la mezcla de reacción, se elimina por destilación el metanol que se ha formado, bajo una presión de 500 mbar. Después de un período de tiempo de reacción de aproximadamente 5 horas, se agita la
15 mezcla de reacción en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La fase ácida se separa, se alcaliniza con carbonato sódico y la base libre se extrae con cloruro de metileno. Después del secado sobre sulfato sódico, el cloruro de metileno se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza en acetonitrilo;

20 cristales de color beige (en acetonitrilo), punto de fusión 149 - 150°C, rendimiento: 33,79 g (44,7 % del teórico).

Ejemplo 2.

Ester escopínico de ácido di - (2 - tienil) glicólico

Se funden 12,72 g (0,05 mol) de éster metílico de ácido di - (2 - tienil) glicólico y 7,76 g (0,05 mol) de escopina en un baño de calefacción de 70°C bajo el vacío de una trompa de agua. En esta masa fundida se incorporan 2,70 g (0,05 mol) de metilato de sodio y, bajo el vacío de una trompa de agua,
30 se calienta durante 1 hora en un baño de calefacción de 70°C y, para la reacción posterior, se calienta durante otra hora en un baño de calefacción de 90°C. La masa fundida solidificada se recoge en una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml de cloruro de metileno mediando control de la temperatura y la fase de cloruro de metileno se extrae múltiples veces con agua. La fase de cloruro de metileno se extrae con la correspondiente cantidad de ácido clorhídrico diluido. Desde las fases de agua reunidas, después de
35 la adición de la correspondiente cantidad de carbonato sódico, se extrae el éster escopínico de ácido di - (2 - tienil) glicólico con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato sódico. A partir de la solución en cloruro de metileno secada se prepara el hidroccloruro de manera habitual. Los cristales se filtran con succión, se lavan con acetona y se secan bajo presión reducida a 35°C. Cristales de color amarillo pálido (en metanol), p. f. (punto de fusión 238 - 241°C (con descomposición);

40 Rendimiento: 10,99 g (53,1 % del teórico).

El hidroccloruro se puede transformar en la base de manera habitual.

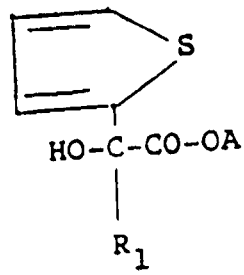
45 Ejemplo 3.

Ester escopínico de ácido di - (2 - tienil) glicólico

Se mezclan 38,15 g (0,15 mol) de éster metílico de ácido di - (2 - tienil) glicólico y 23,28 g (0,15 mol) de escopina, se añaden 0,34 g (0,015 átomos - gramo) de sodio y se funden bajo el vacío de una trompa de agua en un baño de calefacción de 90°C. La duración de la reacción es de 2,5 horas. Luego se añaden 100 ml de tolueno absoluto y se agita a una temperatura del baño de calefacción de 90°C, hasta que se forme una solución. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade con agitación a una
55 mezcla de hielo y ácido clorhídrico enfriada con hielo. El hidroccloruro del éster básico, que se separa por cristalización, se filtra con succión, se lava con un poco de agua y se lava abundantemente con dietiléter. Las fases del material filtrado se separan y la fase acuosa se extrae con dietiléter. El hidroccloruro filtrado con succión se suspende en la fase acuosa (ácida) y, con control de la temperatura, mediante la adición de la correspondiente cantidad de carbonato sódico, se transforma en la base, que se extrae con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de separar
60 por destilación el cloruro de metileno, queda un material cristalizado que se purifica sobre carbón activo y se recrystaliza en acetonitrilo. Cristales de color amarillo pálido (en acetonitrilo), punto de fusión 148 - 149°C;

Rendimiento: 39,71 g (70,1 % del teórico).

Tabla I
Compuestos de fórmula



N°.	A	R ₁	Base	P. f. [°C) (hidrocloruro)
1	3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	2 - tienilo	149 - 50	238 - 41
2	3α - tropanilo	2 - tienilo	167 - 8	253
3	3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	2 - tienilo	164 - 5	
4	3α - (N - β - fluoroetil) - nortropanilo	2 - tienilo		236
5	3α - (N - isopropil) - granatanilo	2 - tienilo		232
6	3α - (N - isopropil) - nortropanilo	2 - tienilo		250
7	3α - (6β,7β - epoxi) - N - isopropil - nortropanilo	2 - tienilo		206
8	3α - (6β,7β - epoxi) - N - etil - nortropanilo	2 - tienilo		212 - 3
9	3α - (N - etil) - nortropanilo	2 - tienilo		256 - 7
10	3α - (N - metil) - granatanilo	2 - tienilo		241
11	3α - (6β,7β - epoxi) - N - β - fluoroetil - nortropanilo	2 - tienilo		188 - 90
12	3α - (6β,7β - epoxi) - N - n - propil - nor - tropanilo	2 - tienilo	104 - 6	
13	3α - (6β,7β - epoxi) - N - n - butil - nor - tropanilo	2 - tienilo		225 - 7
14	3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	fenilo		246 - 7
15	3α - tropanilo	fenilo		243 - 4
16	3α - (N - β - fluoroetil) - nortropanilo	fenilo		219 - 20
17	3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	fenilo	181 - 3	
18	3α - (N - etil) - nortropanilo	fenilo		231 - 2
19	3α - (N - isopropil) - nortropanilo	fenilo		246 - 7
20	3α - tropanilo	ciclohexilo		260
21	3α - (N - β - fluoroetil) - nortropanilo	ciclohexilo		203 - 4

Nº.	A	R ₁	Base	P. f. [°C) (hidrocloruro)
5	22 3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	ciclopentilo		237
	23 3α - tropanilo	ciclopentilo		260
	24 3α - (N - β - fluoroetil) - nortropanilo	ciclopentilo		182 - 3
	25 3α - (N - etil) - nortropanilo	ciclopentilo		227 - 8
10	26 3α - (N - isopropil) - nortropanilo	ciclopentilo		174 - 5
	27 3β - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	2 - tienilo		240 - 2
	28 3β - tropanilo	2 - tienilo		217 - 9
	29 3β - (6,7 - deshidro) - tropanilo	2 - tienilo		233 - 5
15	30 3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	3 - tienilo		247 - 8
	31 3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	3 - tienilo		242 - 3
	32 3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	2 - furilo		
	33 3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	2 - furilo		
	34 3α - tropanilo	2 - furilo		
20	35 3α - tropanilo	2 - piridilo		
	36 3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	2 - piridilo		
	37 3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	2 - piridilo		
	38 3α - tropanilo	3 - tienilo		
25	39 3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	ciclopentilo		
	40 3α - (6β,7β - epoxi) - tropanilo	ciclohexilo		
	41 3α - (6,7 - deshidro) - tropanilo	ciclohexilo		

30 Observación: Todos los hidrocloruros funden con descomposición.

Ejemplo 4

Metobromuro de éster escopínico de ácido di - (2 - tienil) glicólico

35 Se disuelven 10,0 g (0,0265 mol) de éster escopínico de ácido di - (2 - tienil) glicólico en una mezcla que se compone de 20 ml de cloruro de metileno anhidro y 30 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan con 12,8 g (0,1325 mol) de bromuro de metilo (en forma de una solución al 50 % en acetonitrilo anhidro) y la mezcla de reacción se deja en un recipiente de reacción cerrado herméticamente a temperatura ambiente
40 durante 24 horas. Durante este período de tiempo precipitan los cristales. Éstos se filtran con succión, se lavan con cloruro de metileno, y se secan a 35°C a presión reducida. Cristales de color blanco (en metanol/acetona), punto de fusión 217 - 218°C (con descomposición), después del secado a 111°C bajo presión reducida.

45 Tabla II

Compuestos cuaternarios de fórmula

