

172

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) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 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- -00010-0000

Fecha: 2009-10-26 17:06:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 37

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03031209
Asunto : Solicitud de patente para **MONOHIDRATO
CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN Y SU UTILIZACION PARA LA
PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO**

Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/046, A61P 043/000, C07D 451/010
Fecha de presentación: 11 DE ABRIL DE 2003.

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número **8705** notificado por fijación en lista de 31 de julio de 2009.

2. Mediante oficio número **8705** 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. NIVEL INVENTIVO

En forma resumida, el Examinador señala que "no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo" por cuanto a partir de la combinación de las

enseñanzas de D1 y D2 se obtendría en forma obvia la invención reivindicada.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION

4.1 Reivindicaciones de producto

Inicialmente, me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el fallo proferido por el Consejo de Estado el 13 de agosto de 2009, en el Expediente núm. 2003-00256, donde se ha establecido, gracias al testimonio del doctor JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ, experto en el área de la cristalografía y polimorfismo, y la declaración del Profesor Stephen Byrn, que cuando la materia reivindicada, esto es una nueva forma cristalina hace posible "obtener formulaciones farmacéuticas que contengan dicha sustancia con características de estabilidad mejorada..."¹ la misma representa un avance significativo sobre el estado de la técnica.

Lo anterior no quiere decir que un polimorfo por el simple hecho de serlo represente un avance significativo sobre el estado de la técnica, sino que cuando una nueva forma cristalina ofrece ventajas y mejoras con respecto al estado del arte, por ejemplo en términos de estabilidad, seria razonable presumir que el desarrollo de dicho polimorfo involucró una actividad inventiva.

En el presente caso, el Examinador sostiene que "la única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona la presencia de bromuro de tiotropio monohidrato con su identificación por DSC, IR y DRx, pero que esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado".

¹ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Consejero Ponente: Marco Antonio Velilla Moreno. Expediente No. 2003-00256, Actor Warner-Lambert Company, (2009).

Con respecto a dicha afirmación, me permito poner de presente las tablas de resultados comparativos 2 y 4 de mi memorial de respuesta al Oficio no. 12063 de 2007 que enseñan los valores característicos X_{10} , X_{50} , X_{90} y $Q_{(1,1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ para muestras según la invención (1,2,3) y para muestras de bromuro de tiotropio según D1 (A, B, C), ambos grupos de muestras sometidos a pruebas de estabilidad bajo severas condiciones climáticas (40°C a un H.R. del 75% por 3 días), veamos:

Tabla 2. (Muestras según la invención)

	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
		1,90	3,60	21,34	59,63	82,45

Tabla 4 (Muestras según D1) [EP0418716 equivalente ES2052125]

	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
		2,37	4,16	8,41	44,43	71,52

Al comparar los promedios de cada valor característico se observa que el valor promedio de tamaño de partícula (en µm) es siempre menor para el producto reivindicado en la presente invención; así mismo, se observa que el porcentaje de partículas menores a 1.1, 2.2 y 3.1 µm es siempre mayor para el bromuro de tiotropio monohidrato según la invención examinada.

Estos resultados no solo quieren decir que el producto cumple con su objetivo de proporcionar una forma cristalina estable (ante condiciones ambientales moderadas ó rigurosas), tal como

lo reconoce en forma acertada el señor Examinador en el numeral 7 del oficio 8705, sino que el producto como es definido en la cláusula 1 ofrece una clara mejoría respecto del tamaño de sus partículas y de la reproducibilidad de sus características físicas en el medicamento final. Para una persona versada en la materia sería incuestionable que un fármaco a ser administrado por vía inhalativa es técnicamente mas apreciado cuando las submicroparticulas **no** se agregan formando *clusters* de mayor tamaño en condiciones de humedad, efecto indeseable que es significativamente apreciable en el producto conocido en el estado del arte, conforme a los resultados de la tabla 3 (respuesta del solicitante) y de la tabla 4 ante señalada.

El señor Examinador señala además que *"No puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que D1 menciona en sus ejemplos 1-4 que el tiotropio existe en formas cristalinas, por lo cual no existe algún efecto en cuanto a estabilidad ya que con el conocimiento previo de la posibilidad de la formación de estructuras cristalinas a partir de su estado amorfo -como se enseña en D1- resulta obvio buscar nuevos estados con configuraciones espaciales más estables"*.

Mi representada respetuosamente considera que la frase anteriormente transcrita demuestra que el Examinador está haciendo en el presente caso un análisis completamente equívoco de la invención. En primer lugar, porque evidentemente la única manera de reconocer el efecto técnico mejorado es analizando los promedios revelados en resultados comparativos de las tablas 2 y 4 como se explicó anteriormente. Precisamente por cuanto dichos ejemplos 1-4 no mencionan, enseñan o siquiera sugieren algo acerca del tamaño de los cristales o de su estabilidad.

Así las cosas, resulta claro que el señor Examinador habiendo pasado por alto los resultados comparativos de las tablas 1-4 presentadas con motivo del requerimiento anterior, y habiendo

comparando equivocadamente con lo revelado en los ejemplos 1 a 4 de D1, no ha podido identificar el salto cualitativo en la regla técnica que aporta la invención de mi Representada. Las mejoras anteriormente mencionadas han sido tan claras y notables para las Oficinas de Patentes de Europa, Japón, Estados Unidos, Argentina, Chile (CL 44532) y Perú (PE 4861) que las respectivas patentes de invención han sido otorgadas.

Este hecho se configura como un indicio de la altura inventiva de la materia reclamada y ha sido calificado por la sentencia del Honorable Consejo de Estado anteriormente mencionada como un elemento probatorio a tener en cuenta sobre la patentabilidad de la invención bajo estudio por cuanto en Perú se aplica la misma legislación de patentes con base en la cual se debe pronunciar este Despacho.

Es así como el problema técnico objetivo se debe definir en cómo proporcionar **un compuesto cristalino de bromuro de tiotropio monohidrato MEJORADO** frente a los cristales de bromuro de tiotropio previamente conocidos.

De otra parte, sostiene el señor Examinador que:

"...resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D2 también sugería previamente la presencia de solvatos y sales del activo tiotropio en formas farmacéuticas para inhalación **con tamaños como los presentados por la solicitud (ver tablas folios 137-140 respuesta del solicitante)**, por lo tanto haría una combinación de este documento y la forma cristalina enseñada por D1 llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud". [Énfasis fuera del texto]

En primer lugar, respecto de ello es preciso aclarar que D1 **no enseña** bromuro de tiotropio **monohidrato** caracterizado por un **máximo endotérmico a $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min.** En segundo lugar, es desacertado asegurar que D2 enseña solvatos de sales de adición (por no hablar del monohidrato de bromuro de tiotropio) **con tamaños como los presentados por la solicitud o las tablas 1 a 4 (estrictamente inferiores a 5 μm)** presentadas con motivo del último requerimiento.

De hecho, D2 revela que el fundamento técnico con el cual se inhibe la agregación irreversible de partículas, es mediante la **inclusión de un segundo material particulado que tiene un diámetro volumétrico medio en el rango 15 a 200 μm en combinación con el primer material particulado con un diámetro aerodinámico en el rango 0.05 a 11 μm ; veamos:**

WO 99/51205

PCT/GB99/01019

5

The inclusion of a second particulate material having a median volume diameter in the range 15 to 200 μm in combination with the first particulate material having a median aerodynamic diameter in the range 0.05 to 11 μm has unexpectedly been found to enhance dispersion and to reduce particulate aggregation, leading to a reduced risk of
5 irreversible aggregation, whilst still permitting good aerosol performance of the suspension in use. The result is unexpected as *prima facie* the inclusion of extra
(D2: pg. 5, líneas 1-5)

Además, D2 señala específicamente que la inhibición de la indeseable agregación irreversible de las partículas de sustancia activa obedece a que, dadas las diferencias en tamaño (0.05 a 11 μm vs. 15 a 200 μm) a las partículas mas grandes se les dificulta empaquetarse lo suficientemente cerca para

permitir empaquetamiento de partículas en la mínima energía primaria.

Although we do not wish to be bound by any theory we believe that the presence of the second particulate material having a median volume diameter in the range 15 to 200 μm reduces the risk of irreversible aggregation of the first particulate material as the larger
15 particles are unable to pack sufficiently close together to permit packing of particles in the primary energy minimum. By "irreversible aggregation" we mean aggregation of particles which cannot be dispersed by hand held shaking.

(D2: pg. 5, líneas 15-17)

Inicialmente, respecto de D2 es preciso anotar que los tamaños de partícula superiores a 5 μm son simplemente inaceptables para administración de la sustancia activa bromuro de tiotropio monohidrato por inhalación como bien se ha mencionado en repetidas ocasiones y tal como lo reconocería una persona versada en el arte. Adicionalmente, para experto medio sería irrefutable que el hecho de tener que fabricar suspensiones bidispersas (es decir con partículas de dos tamaños significativamente diferentes) para lograr la estabilidad deseada, a escala industrial implicaría esfuerzos y costos adicionales.

De acuerdo con el espíritu de la presente invención no se requiere nada mas allá de la naturaleza fisicoquímica del bromuro de tiotropio monohidrato caracterizado por un máximo endotérmico a $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min, para lograr que dicha sustancia micronizada permanezca estable por largo tiempo incluso bajo condiciones de humedad y temperatura adversas.

Ahora bien, en gracia de discusión y aun siendo muy cuestionable que una persona versada en la materia tomara las enseñanzas de D2 (debido a lo anteriormente expuesto), si en efecto se

combinaran D1 con D2, inevitablemente se llegaría a una composición líquida para aerosol que comprende partículas de dos diámetros diferentes (unas de ellas **considerablemente mayores a 5 μ m**), la cual **no contiene** bromuro de tiotropio monohidrato caracterizado por un máximo endotérmico a $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min, sino posiblemente y en el mejor de los casos con otras formas cristalinas o amorfas menos deseables y favorables desde el punto de vista técnico.

Por lo anterior no puede decirse que D2 sea una anterioridad válida y relevante para ser combinada con el estado del arte más cercano (D1) pues D2 pertenece a un campo tecnológico diferente, específicamente al de composiciones para aerosol que comprenden suspensiones de sustancias activas con dos tamaños de partícula diferentes en un propelente líquido, mientras que en el presente caso se trata de medicamentos que son polvos para inhalación (ver la reivindicación 7 en trámite).

4.2 Reivindicaciones de proceso

Inicialmente, me permito llamar la atención de ese Despacho sobre la siguiente cita del doctor JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ: "es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina las cuales **no son predecibles, ni son conocidas, ni se tiene en una forma preestablecida**"² [énfasis fuera del texto].

Así mismo el Consejo de Estado en su fallo del 13 de Agosto de 2009, ha considerado como prueba de la existencia de nivel inventivo para la forma III de atorvastatina que "*por ejemplo si se conocen dos formas cristalinas previamente de un compuesto*

² Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Consejero Ponente: Marco Antonio Velilla Moreno. Expediente No. 2003-00256, Actor Warner-Lambert Company, (2009).

con propiedades terapéuticas y quiero obtener una tercera forma cristalina como he mencionado anteriormente debo establecer unas condiciones de las variables para la obtención de esta nueva forma cristalina, en otras palabras las tres formas cristalinas a que me refiero han sido logradas con diferentes condiciones y las condiciones para la obtención de esta nueva forma cristalina deben ser consideradas como un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica con respecto a ese compuesto en particular"³.

A este mismo respecto se refieren Dunitz y Bernstein en su artículo "Disappearing Polymorphs"⁴ cuando afirman que:

"When a compound exhibits polymorphism -the existence of more than one crystal structure- it may be important to obtain a particular polymorph under controlled and reproducible conditions. However, this is not always easy to achieve. Tales of difficulties in obtaining crystals of a particular known form or in reproducing results from another laboratory (or even one's own) abound". [énfasis fuera del texto]

McCrone⁵ por su parte ha incluso sugerido que todo compuesto tiene diferentes formas polimórficas.

Todo lo anterior conduce a pensar que si bien pueden llegar eventualmente a existir formas polimórficas de cualquier compuesto - por ejemplo de bromuro de tiotropio monohidrato- ello no quiere decir que el desarrollo de uno en particular (con unas características favorables específicas) sea una tarea

³ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Consejero Ponente: Marco Antonio Velilla Moreno. Expediente No. 2003-00256, Actor Warner-Lambert Company, (2009).

⁴ DUNITZ J.D., BERNSTEIN J.D., "Disappearing Polymorphs". Acc. Chem. Res 1995, 28, p. 193.

⁵ McCrone, W.C. Polymorphism in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*; Fox, D. Labes, M.M. Welassberger, A. Eda.; Interscience: New York, 1966; Vol. II, pp. 726-767, como se cita en DUNITZ J.D., BERNSTEIN J.D. p. 194.

trivial. Sino por el contrario que se requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener por primera vez dicha nueva forma cristalina, que además debe satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como compuesto activo en un medicamento.

Por lo tanto es muy cuestionable que para una persona versada en la materia sea obvio obtener una serie específica de pasos o etapas con sus condiciones que conduzcan a la formación de una forma cristalina que es particularmente favorable en términos de la estabilidad de sus submicropartículas por largo tiempo y en condiciones ambientales adversas.

Comparación de las características técnicas esenciales (Se identificara con la palabra NO cuando la característica no se encuentre en la anterioridad y por la palabra SI de lo contrario)		
Reivindicación 4 en trámite	D1	D2
Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato caracterizado i) por un máximo endotérmico a $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min	No: solo revela procedimiento para preparar otras formas diferentes de bromuro de tiotropio. (ejemplos 1-4) Los ejemplos 1 a 3 se relacionan con el cloruro mas no con el bromuro.	No: Solo presume en forma muy general la existencia de solvatos, pero no demuestra la existencia del monohidrato ni lo distingue mediante DSC.
ii) caracterizado por un espectro IR que comprende bandas en los números de onda 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035, y 720 cm^{-1}	No. D1 no identifica las formas cristalinas que se obtienen por los procedimientos descritos por sus espectro IR. Se limita a hablar de la apariencia del producto final.	No: D2 no identifica las supuestos solvatos de bromuro de tiotropio por su espectro IR.
iii) caracterizado por una celda monoclinica única que tiene las siguientes dimensiones: a	No. D1 no identifica los cristales obtenidos por los procedimientos allí	No. D2 no identifica las supuestos solvatos de bromuro de tiotropio por las

= 18.0774 Å, b=11.9711 Å, c= 9.9321 Å, β = 102.691°, V = 2096.96 Å ³	descritos mediante las dimensiones de las celdas.	dimensiones de las celdas.
a) el bromuro de tiotropio se recoge en agua,	No. En el ejemplo 4 (que es el único que menciona la sal de ácido bromhídrico) de D1 no dice que el bromuro de tiotropio producido se recoja en agua. De hecho la reacción y la purificación se lleva a cabo en una fase orgánica, y nunca se emplea agua como solvente por lo que es imposible que queden moléculas de agua atrapadas en los cristales, y mucho menos que la proporción molar de tiotropio a agua sea 1:1, esto es que sea monohidrato. De otro lado en el ejemplo 3 si se utiliza agua.	No. Este documento se limita a mencionar en forma muy general y sin sustento alguno que se puedan formar solvatos o sales. No hace una referencia explícita al monohidrato. De hecho entre las página 14, líneas 20 a 34 y la página 15, líneas 1-5 menciona infundadamente a manera de ejemplo mas de 50 compuestos (entre estos tiotropio) en alrededor de 13 categorías terapéuticas. Además señala que los compuestos pueden ser usados en forma de sales o esterese solvatos, PERO EN NINGUN caso como sal de adición de ácido Y como HIDRATO DE LA sal. La conjunción "o" es excluyente, y de acuerdo con el DRAE es una conjunción disyuntiva que denota diferencia, separación o alternativa entre dos o más personas, cosas o ideas.
b) la mezcla obtenida se calienta	No. La mezcla del ejemplo 4 no es	No.

	acuosa, y la mezcla orgánica según D1 tampoco se calienta. Por su parte en el ejemplo 3 la mezcla acuosa no se calienta sino que se enfría con hielo.	
c) se añade carbón activado, y	No. El ejemplo cuatro no menciona purificación con carbón activado; si bien el ejemplo 3 si lo hace también recurre a extracciones sucesivas con solvente orgánico (cloruro de metileno y acetonitrilo). De acuerdo con el entendimiento de una persona versada en la materia el uso de cloruro de metileno y acetonitrilo es indeseable dadas su toxicidad (el diclorometano se metaboliza en monóxido de carbono), carcinogenicidad, entre otros. El escalamiento de un proceso a nivel industrial que emplee dichos solventes es complicado y implica tener en cuenta factores medioambientales.	No. No se menciona carbón activado.
d) después de separar el carbón activado, se cristaliza lentamente el	No. Tanto en el ejemplo 3 como en el 4 se usa cloruro de	No. No menciona enfriamiento lento.