

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No
BOGOTA 8, CO

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041171- -00004-0000

Fecha: 2009-11-09 16:36:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06041171
Asunto : Solicitud de patente para: "Procedimiento
para la preparación de sales de tiotropio,
sales de tiotropio, así como formulaciones
medicamentosas que las ocntienen".
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud: Mayo 2 de 2006.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con el memorial de sustitución a mí otorgado por el Doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 7268 notificado por fijación en lista del 3 de Julio de 2009. Mediante memorial radicado el 28 de septiembre de 2009 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 7268 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

Su Despacho enuncia lo siguiente:

3.1 Reivindicaciones 1-6.

- "Existe falta de claridad en las definiciones de los aniones X⁻ y Y⁻ de los compuestos de formula 1 y 2 respectivamente".
- "Las reivindicaciones 7 y 16, relacionadas con el uso de compuestos, no se consideran objeto de protección porque el uso no es un producto o procedimiento tecnológico".

4. Novedad y nivel inventivo.

Su Despacho concluye que la novedad de las reivindicaciones 8-11, 17-25 y el nivel inventivo de las reivindicaciones 12-15, 17-25 y 1-6 de la presente solicitud de patente se ven afectados por los documentos CA2440699(D1) y US2597329(D2).

Su Despacho enuncia:

4.1 Novedad.

- "D1 bajo los compuestos de formula 1 que incluyen solvatos e hidratos de los mismos, ya divulga los compuestos de formula 1 y 2 de la solicitud. Además, D1 señala preparaciones inhalables de los compuestos de formula 1 junto con excipientes fisiológicamente aceptables, incluyendo preparaciones en forma de polvos, aerosoles, soluciones y suspensiones".

4.2 Nivel inventivo.

- "Para un experto en la materia es obvio el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio, incluso en la descripción se señala que el proceso de invención puede llevarse a cabo igualmente utilizando resinas de intercambio iónico cargadas con los aniones deseados para obtener los compuestos de formula 1 en forma pura, tal como ya lo enseña D2, por lo que el proceso solicitado no tienen nivel inventivo".
- "Dado que para un experto en la materia el hallazgo y existencia de diversas formas cristalinas de un compuesto no es considerado como inesperado y teniendo en cuenta que la descripción no provee datos comparativos de efectos técnicos inesperados o ventajas de dichas formas cristalinas, éstas se consideran una alternativa a las formas existentes de sales, así como los medicamentos que las contiene, por lo que no tienen nivel inventivo".

4. Modificaciones a una solicitud en trámite.

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio, de acuerdo a las sugerencias del Señor Examinador, se ha revisado la redacción del mismo con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas

respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- La reivindicación 1 se ha redactado de forma tal que la materia objeto de la invención se ha definido como un procedimiento para la preparación de nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1 cuyas **características esenciales** se han incluido en una sola reivindicación independiente 1, en la cual se limitan las definiciones de los aniones X^- y Y^- de los compuestos de fórmula 1 y 2 respectivamente de acuerdo con las características técnicas anteriormente divulgadas en las antiguas reivindicaciones 5 y 6.

A este respecto, se aclara a su Despacho que contrario a lo que afirma el Señor Examinador, el compuesto de fórmula 1 no contiene el compuesto de fórmula 2 debido a que tal como se especifica en la reivindicación 1, el anión X^- debe ser diferente del anión Y^- y por tanto, los compuestos resultantes son diferentes a pesar de que el catión de dichas fórmulas es el mismo.

- De otro lado, las reivindicaciones 5 a 12 y 14 a 16 han sido eliminadas, de tal manera que las objeciones formuladas a las mismas se deben tener por superadas.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio el mismo es claro y conciso y por tanto las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

5. Requisitos de patentabilidad.

Ahora bien, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, respetuosamente ponemos de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador con respecto a que la presente invención carece de novedad y nivel inventivo, por las siguientes razones:

5.1 Novedad.

Inicialmente es relevante poner de presente lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto al análisis de la novedad:

162

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención".

De lo anterior, es claro que para que un documento pueda afectar la novedad de la presente solicitud de patente, dicho documento debe revelar todas las características técnicas reivindicadas en la presente invención. De lo contrario, si se demuestra que existe al menos una (1) característica técnica de la invención que no ha sido divulgada en los documentos citados, la objeción formulada por novedad se debe tener por superada.

Ahora bien, el Cloruro y Yoduro de tiotropio cristalino divulgados en la presente solicitud se caracterizan porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15 \text{ \AA}$, $5,58 \text{ \AA}$, $4,45 \text{ \AA}$ y $3,93 \text{ \AA}$ y $d = 6,30 \text{ \AA}$, $5,19 \text{ \AA}$, $4,47 \text{ \AA}$, $4,11 \text{ \AA}$ y $3,55 \text{ \AA}$ respectivamente. Sin embargo, dichas características técnicas no son divulgadas explícitamente en el documento D1 para el cloruro y yoduro de triotropio (formas cristalinas) allí revelados, y por tanto la presente solicitud se debe tener como novedosa frente a D1. Lo anterior, es aún más evidente si se tiene en cuenta que para que una anterioridad afecte la novedad de una solicitud debe contener explícitamente todas (y no parte) de las características técnicas esenciales de la invención y que necesariamente una nueva forma cristalina debe caracterizarse por su fórmula química y sus propiedades físicas, ya que no existe otra forma conocida para caracterizarlas e identificarlas frente a las formas cristalinas previamente conocidas.

5.2 Nivel inventivo.

Con respecto a la objeción formulada por falta de nivel inventivo se pone de presente a su Despacho lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna **indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico**, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención y 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 Examinador 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, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior, nos permitimos señalar que no podemos estar de acuerdo con la metodología adelantada para determinar el nivel inventivo de la presente invención por cuanto su Despacho se limita a indicar las diferencias existentes entre la presente solicitud y no especifica claramente cómo las enseñanzas divulgadas en los documentos citados llevarían a una persona versada en la materia a obtener el procedimiento y las sales de tiotropio/preparaciones farmacéuticas reivindicados en la presente solicitud de patente.

Sin embargo, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención es inventiva frente a las anterioridades citadas.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de un procedimiento simple, no agresivo y aplicable universalmente para la preparación de nuevas sales de tiotropio para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Este problema fue precisamente el que solucionó la presente invención por medio de un proceso de intercambio de sales de tiotropio obtenidas mediante técnicas convencionales.

Sin embargo, a diferencia de la presente solicitud los documentos D1 y D2 citados por su Despacho no enseñan ni sugieren un proceso para la obtención de sales de tiotropio. En efecto, D1 se refiere únicamente al tiotropio y formulaciones que contienen el mismo. De modo que, no se entiende cómo dichos documentos podrían afectar el nivel inventivo del proceso reivindicado en la presente solicitud, toda vez que los mismos no se refieren en absoluto a procesos para la obtención de sales de tiotropio y por tanto no hay manera de que los mismos enseñen y/o sugieran las características técnicas del procedimiento acá reivindicado.

Ahora bien, con respecto a que el tipo de reacción de intercambio iónico entre dos compuestos es conocida por un experto en la materia, mi representada desea poner de presente que en los procesos convencionales conocidos en el estado del arte para la obtención de sales de tiotropio, el último paso corresponde a una etapa de cuaternización que introduce al mismo tiempo el grupo metilo y el anión en el centro del nitrógeno (i.e EP 418 716). Sin embargo, mediante dicho proceso no se obtiene de manera fácil las nuevas sales alternativas de tiotropio para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma obtenidas por medio del método

acá reivindicado y por tanto dicho proceso no soluciona el problema técnico de la presente solicitud.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades citadas no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan implícita o explícitamente las características técnicas esenciales relacionadas con la misma tal como acá es reivindicada, estos documentos no son anterioridades válidas que pueda afectar su nivel inventivo. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente caso son D1 y D2.

En efecto, la presente solicitud se debe tener como inventiva toda vez que con la misma se obtiene los efectos deseados para solucionar el problema técnico planteado y responde a una necesidad que no había sido satisfecha.

6. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

7. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Copia autenticada del memorial de sustitución de poder del Doctor Emilio FERRERO a la Doctora Luz Clemencia de PAÉZ.

Señora Jefe,

Luz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ
T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-039-2
MGM\MGM\ID-160989\WPCL9255
No. M-2009-160989\MGM



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 INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein 55216, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, 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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.041.171</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia auténtica de la Sustitución de poder realizada por el Doctor EMILIO FERRERO a la Doctora LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ.	

126 165

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.656

MGM

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

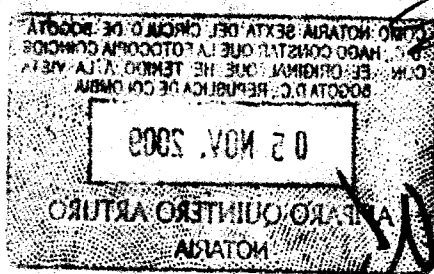
Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, **EMILIO FERRERO**, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

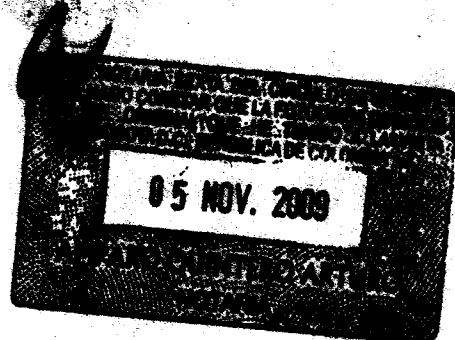
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

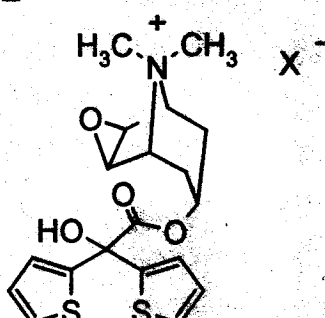
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



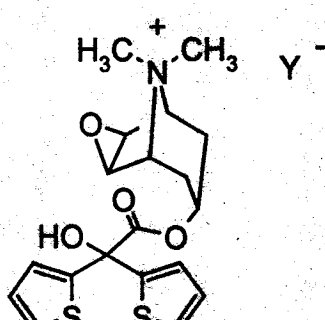
Reivindicaciones

1. Procedimiento para la preparación de nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1



en donde X⁻ significa un anión X⁻ 1 significa un anión seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil(C₁-C₄)sulfato, sulfato, hidrógenosulfato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato y benzoato, o alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido eventualmente una, dos o tres veces con flúor, o fenilsulfonato, pudiendo estar eventualmente sustituido el fenilsulfonato en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄).

caracterizado porque una sal de tiotropio de la fórmula 2



en donde

Y⁻ significa un anión diferente de X⁻ seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil(C₁-C₄)sulfato, o alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido una o más veces con flúor, o fenilsulfonato, pudiendo estar el fenilsulfonato eventualmente sustituido en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄), preferentemente metilo.

se hace reaccionar en un disolvente adecuado con una fuente de iones Kat-X, en la que Kat representa un catión y X⁻ puede tener los significados anteriormente citados.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque como fuente de iones Kat-X se emplean los compuestos

169

en los cuales el catión Kat se selecciona de la serie de los metales alcalinos o alcalinotérreos, o en los cuales Kat representa amonio(NH_4) o también tetraalquilamonio ($\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_8))_4^+$, preferentemente $\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4))_4^+$).

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo constituido por agua, alcoholes, amidas, éteres y nitrilos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el reactivo Kat-X se emplea en exceso referido al compuesto de partida de la fórmula 2 empleado.

5. Cloruro de tiotropio cristalino caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15 \text{ \AA}$, $5,58 \text{ \AA}$, $4,45 \text{ \AA}$ y $3,93 \text{ \AA}$.

6. Yoduro de tiotropio cristalino caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,30 \text{ \AA}$, $5,19 \text{ \AA}$, $4,47 \text{ \AA}$, $4,11 \text{ \AA}$ y $3,55 \text{ \AA}$.

7. Composición farmacéutica, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio según una de las reivindicaciones 5-6.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizado porque se presenta en una forma de administración adecuada para la inhalación.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvo para inhalación, aerosoles de dosificación que contienen gas propulsor y soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizado porque es un polvo para inhalación, el cual junto a la sal de tiotropio contiene uno o más coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, seleccionados del grupo de los monosacáridos o disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas, aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizado porque el coadyuvante se selecciona del grupo constituido por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, tre-halosa, dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, χ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclo-dextrina, arginina hidrocloreto, cloruro sódico o carbonato cálcico, o mezclas de ellos.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 o 11, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio.

169
170

13. Cápsulas caracterizadas por un contenido en polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 10 a 12.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación que contiene gas propulsor, el cual contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersa.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión exenta de gas propulsor, la cual contiene como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

MGM\MGM\ID-160996\WPCL9255



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2471755 A1 2003/07/17

(21) 2 471 755

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

170
DS
171

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/12/24
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/07/17
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/06/25
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2002/014756
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/057694
(30) Priorité/Priority: 2002/01/12 (102 00 943.0) DE

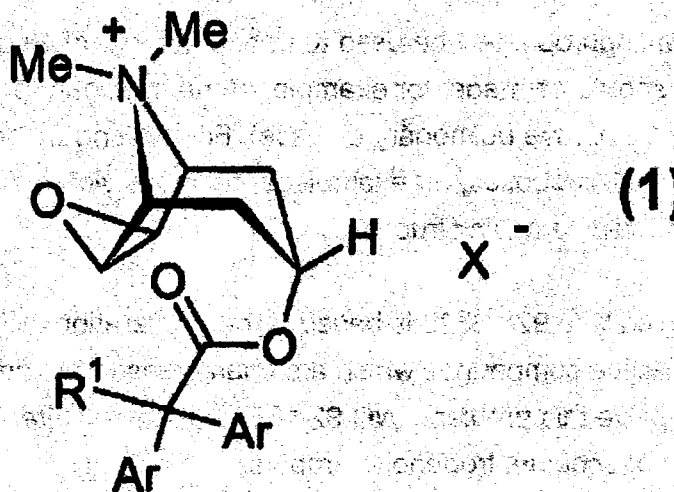
(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 451/10

(71) Demandeur/Applicant:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG,
DE

(72) Inventeurs/Inventors:
BRANDENBURG, JOERG, DE;
PFRENGLE, WALDEMAR, DE;
RALL, WERNER, DE

(74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION D'ESTERS DE SCOPINE
(54) Title: PROCESS FOR PREPARING SCOPINE ESTERS



(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to a novel method for producing the scopine esters of general formula (1), wherein X and the groups R¹ and Ar may be defined as in the claims and in the description.

Canada

<http://opic.gc.ca> • Ottawa-Hull K1A 0C9 • <http://cipo.gc.ca>

OPIC • CIPQ 191

OPIC



CIPQ

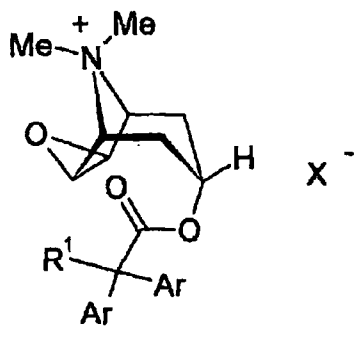
171
172

that the patient can become accustomed relatively quickly to the regular taking of the medicament at a particular time of the day.

If it is to be used as a medicament for administration once a day, the active substance which is to be given must meet particular requirements. First of all, the desired onset of the activity after the administration of the pharmaceutical composition should occur relatively quickly and ideally the activity should remain as constant as possible over a fairly lengthy ensuing period. On the other hand the duration of activity of the pharmaceutical composition should not greatly exceed a period of about one day. Ideally, an active substance should have an activity profile such that the preparation of a pharmaceutical composition which is intended to be administered once a day and contains the active substance in therapeutically appropriate doses can be properly controlled.

It has been found that the esters of scopolamine, tropenol or tropine disclosed in WO 92/16528 do not meet these more stringent requirements. Because of their extremely long duration of activity, significantly exceeding the period of about one day specified above, they cannot be used therapeutically in a single once-a-day dose.

In contrast to the compounds disclosed in WO 92/16528, for example, it is possible to prepare anticholinergically active pharmaceutical compositions which can be administered once a day if scopolamine esters of formula 1



wherein X^- and the groups R^1 and Ar may have the meanings specified hereinafter are used.

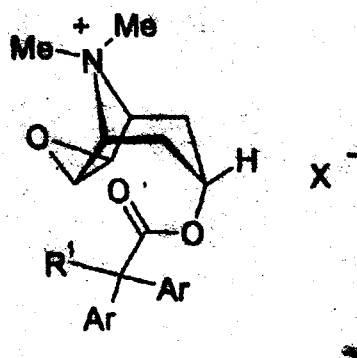
In addition to the methods of synthesis disclosed in WO 92/16528 for preparing scopolamine esters, processes for preparing esters of scopolamine are also disclosed in EP 418 716 A1, for example. These processes known in the art

may also be used to prepare the compounds of formula 1. However, these methods of synthesis are in some cases more complex procedures involving a number of synthesis steps.

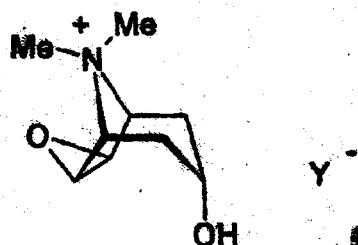
The aim of the present invention is to provide a method of synthesis which allows the compounds of general formula 1 to be synthesized more easily.

Detailed description of the invention

Surprisingly it has been found that compounds of formula 1

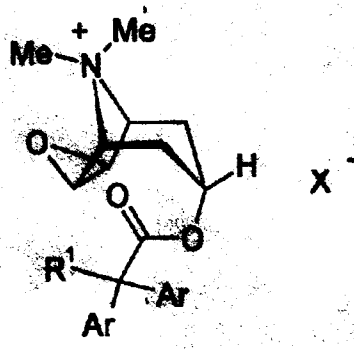


wherein X^- and the groups R^1 and Ar may have the meanings specified hereinafter, may be used as starting material.



are used as starting material.

Accordingly, the present invention relates to a process for preparing compounds of formula 1



1

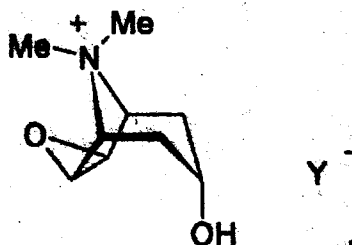
wherein

may represent chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate;

may represent hydroxy, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, CF_3 or fluorine;

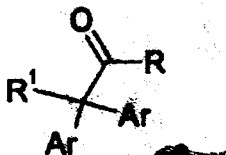
may represent a group selected from among phenyl, naphthyl, , and furyl, which may optionally be mono- or disubstituted by one or two groups selected from among C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine or CF_3 .

characterised in that a compound of formula 2

Y⁻

wherein

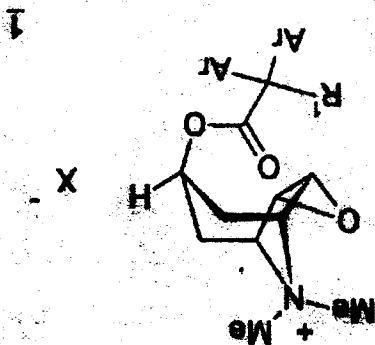
may denote chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate is reacted in one step with a compound of formula 3



wherein

R denotes a group selected from among hydroxy, methoxy, ethoxy, O-N-succinimide, O-N-phthalimide, phenoxy, nitrophenyloxy, fluorophenyl, pentafluorophenyl, vinyl, 2-allyloxy, 3-methyl, 3-ethyl and 3-phenyl and the groups R¹ and Ar may have one of the above meanings.

Preferably, the present invention relates to a process for preparing compounds of formula 1



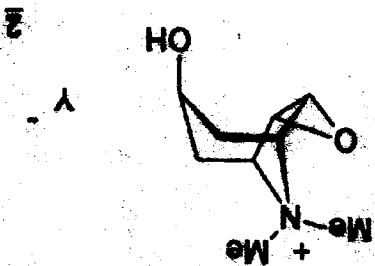
wherein

X - may represent bromine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate;

R¹ - may represent hydroxy, methyl, CF₃ or fluoro;

Ar - may represent a group selected from among phenyl, thienyl and furyl;

characterised in that a compound of formula 2



wherein

Y - may denote bromine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate
is reacted in one step with a compound of formula 3

475
176

particularly with the base lithium imidazolidine preferred according to the invention which is generated *in situ* beforehand, it is preferable to use for this purpose the solvent which is already being used to carry out the steps mentioned above. Preferably between 0.3 and 1.3 L, most preferably between 0.5 and 1 L of the abovementioned solvent are used per mol of the base used. Once all the base has been added the mixture is stirred for a period of 4-48 hours, preferably 8-36 hours, in a temperature range from 15-35°C, preferably at 20-25°C.

An acid H-X is added to the resulting suspension at constant temperature. The choice of acid depends on the anion X⁻ in the desired end product of general formula 1. Insofar as compounds of general formula 1 wherein X⁻ denotes bromide are preferably synthesised within the scope of the present invention, the following procedure is described for the preparation of the bromide-containing end products of formula 1 which are preferred according to the invention. It will be apparent to the skilled man that by a suitable choice of the reagent H-X a corresponding procedure can also be used analogously to prepare compounds wherein X⁻ does not denote bromide.

In order to prepare compounds of formula 1 wherein X⁻ = bromide, preferably 2 to 4 mol, more preferably 2 to 3 mol, most preferably 2.2 to 2.6 mol of hydrogen bromide, based on the compound of formula 3 used, are added at constant temperature. The hydrogen bromide used may be added either in gaseous form or in the form of preferably saturated solutions. Preferably, according to the invention, the hydrogen bromide is added after being dissolved in glacial acetic acid. Most preferably, a 33% hydrogen bromide solution in glacial acetic acid is used. After the addition has ended the mixture is stirred at constant temperature, possibly also while cooling with ice (between 0.5 and 6 hours).

Finally, the solution obtained is combined with a non-polar organic solvent, preferably with a solvent selected from among acetone, toluene, n-butyl acetate, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane, most preferably toluene or acetone.

After thorough mixing the product that crystallises out is separated off and washed with the non-polar solvent mentioned above. In order to remove any

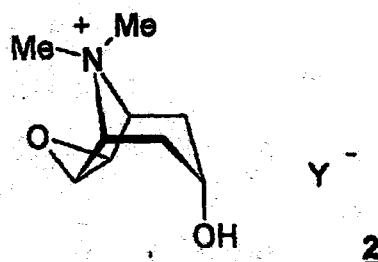
D76
177

water-soluble impurities, the crude product may be treated with aqueous bromide solutions, e.g. sodium or potassium bromide solution.

Further purification of the compounds of formula 1 thus obtained may, if necessary, be carried out by chromatography over silica gel or by recrystallisation from suitable solvents such as e.g. lower alcohols, for example isopropanol.

By using the compounds of formula 2, which are known in the prior art, as starting materials for synthesising the structures of formula 1, these anticholinergically active structures may be obtained in only one reaction step.

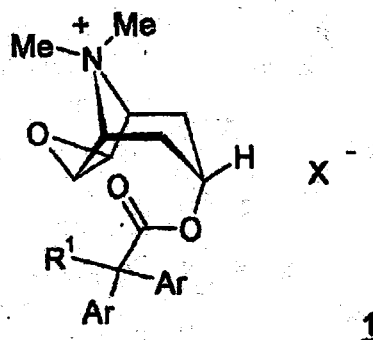
Accordingly, in another aspect, the present invention relates to the use of compounds of formula 2



wherein

Y^- denotes chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate,

as starting materials for preparing compounds of formula 1



wherein

X^- may represent chlorine, bromine, iodine, methanesulphonate or trifluoromethanesulphonate;

R^1 may represent hydroxy, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, CF_3 or fluorine;

(19)



Canadian
Intellectual Property
Office

An Agency of
Industry Canada

Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

(11)

CA 2 426 074

(40) 10.06.2002

(43) 10.06.2002

(12)

(21)

(22)

(51) Int. Cl.:

A01K 072, A01K 31/5386

(52) 22.04.2003

(53) PCT/EP01/12257

(57) WO02/036104

(30)

100 64 036.8 DE 31.10.2000

(71)

INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG
Bingerstrasse 172
D-55216, INGELHEIM AM RHEIN, XX (DE).

(72)

DRECHSEL, KAREN (DE)
NIGLAUS-MUNKE, BARBARA (DE)
BARTH, PETRA (DE)
SCHMELZER, CHRISTEL (DE)

(74)

FETHERTONHAUS & CO.

(54)

FORMULATION D'UNE SOLUTION D'INHALATION CONTENANT UN SEL DE TIOTROPIUM

(54)

INHALABLE FORMULATION OF A SOLUTION CONTAINING A TIOTROPIUM SALT

(57)

The invention relates to a propellant-free inhalation formulation of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate, which is dissolved in water or in a mixture consisting of water and ethanol, and to propellant-free inhalable aerosols resulting therefrom.

178
179

of sodium edetate of 50 mg/100 ml, in order to reduce the incidence of spray anomalies. Among the Examples disclosed there is a formulation containing tiotropium bromide. In this formulation the active substance is dissolved in water. The proportion of sodium edetate is again 50 mg / 100 ml.

Surprisingly, it has now been found that formulations of solutions of tiotropium salts in water or a water-ethanol mixture wherein the proportion of the additive sodium edetate is significantly less than 50 mg / 100 ml show a reduction in the scattering of the composition delivered, compared with the formulation containing tiotropium bromide known from the prior art. In addition, the spray quality is very good. Water is preferably used as the solvent. The resulting aerosol has very good properties for administration by inhalation.

Another advantage of the formulation is that, thanks to the absence of or reduction in the additive sodium edetate in the active substance formulation, the pH of the solution formulation can be lowered. Low pH levels are necessary for the long-term stability of the formulation.

It is therefore an aim of the present invention to provide an aqueous active substance formulation containing a pharmaceutically acceptable tiotropium salt which meets the high standards needed in order to be able to achieve optimum nebulisation of a solution using the inhalers mentioned hereinbefore. The active substance formulations according to the invention must be of sufficiently high pharmaceutical quality, i.e. they should be pharmaceutically stable over a storage time of some years, preferably at least one year, more preferably two years.

Another aim is to provide propellant-free formulations of solutions containing tiotropium salts which are nebulised under pressure using an inhaler, the composition delivered by the aerosol produced falling reproducibly within a specified range.

According to the invention, any pharmaceutically acceptable salts of tiotropium may be used for the formulation. When the term tiotropium salt is used within the scope of the present invention, this is to be taken as a reference to tiotropium. According to the invention a reference to tiotropium, which is the free ammonium cation,

B4

180

corresponds to a reference to tiotropium in the form of a salt (tiotropium salt) which contains an anion as counter-ion. Tiotropium salts which may be used within the scope of the present invention are preferably compounds which contain, in addition to tiotropium as counter-ion (anion), chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate and/or methylsulphate.

Within the scope of the present invention tiotropium bromide is preferred as the salt. References to tiotropium bromide within the scope of the present invention must always be taken as references to all possible amorphous and crystalline modifications of tiotropium bromide. These may for example contain molecules of solvent in their crystalline structure. Of all the crystalline modifications of tiotropium bromide those which also contain water (hydrates) are preferred according to the invention. It is particularly preferred within the scope of the present invention to use tiotropium bromide monohydrate. The formulation preferably does not contain any other active substance which is not tiotropium or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the formulations according to the invention the tiotropium salts are dissolved in a solvent. The solvent may be exclusively water, or it may be a mixture of water and ethanol. The relative proportion of ethanol to water is not limited, but the maximum limit is preferably up to 70 % by volume, particularly up to 60 % by volume and most preferably up to 30 % by volume. The remaining % by volume consist of water. The preferred solvent is water without the addition of ethanol.

According to the invention, the formulation preferably contains only a single tiotropium salt. However, the formulation may also contain a mixture of different tiotropium salts and solvates. Preferably, the formulation does not contain any active substance other than tiotropium as hereinbefore defined.

The concentration of the tiotropium salt based on the proportion of tiotropium in the finished pharmaceutical preparation depends on the therapeutic effect sought. For most of the complaints which respond to tiotropium the concentration of tiotropium is between 0.0005 and 5 % by weight, preferably between 0.001 and 3 % by weight. In the case of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate the preferred

64

180
181

amount based on tiotropium is 0.0005 to 0.5 % by weight, more preferably 0.0005 to 0.25 % by weight and particularly preferably 0.001 to 0.1 % by weight.

The pH of the formulation according to the invention is between 2.0 and 4.5, preferably between 2.5 and 3.5 and more preferably between 2.7 and 3.3 and particularly preferably between 2.7 and 3.2. Most preferred are pHs with an upper limit of 3.1.

The pH is adjusted by the addition of pharmacologically acceptable acids. Examples of inorganic acids which are preferred for this purpose include: hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid.

Examples of particularly suitable organic acids are: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid, etc. Preferred inorganic acids are hydrochloric acid and sulphuric acid. It is also possible to use acids which form an acid addition salt with the active substance.

Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred. If desired, mixtures of the abovementioned acids may also be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying properties, e.g. those which act as flavourings or antioxidants, such as for example citric acid or ascorbic acid.

Hydrochloric acid deserves special mention as an inorganic acid.

If desired, pharmacologically acceptable bases may be used to titrate the pH precisely. Suitable bases include for example alkali metal hydroxides and alkali metal carbonates. The preferred alkali ion is sodium. If bases of this kind are used, care must be taken to ensure that the resulting salts, which are then contained in the finished pharmaceutical formulation, are pharmacologically compatible with the abovementioned acid.

180
-170

182
~~181~~

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

ASUNTO	Radicación	06-41171
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	14420
	Folios	016

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/012268</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>29-10-2004</u>		

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

<u>Descripción:</u>	Folios <u>70-114 y 120-122</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>115-119</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>167-169</u> como se radicó el 09-11-2009
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> EP, 03025075.7, 03-11-2003
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios <u>158-163</u> como se radicó el 09-11-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SALES DE TIOTROPIO, SALES DE TIOTROPIO, ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS CONTIENEN (FOLIO 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otras sales de tiotropio, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma (folio 70; pág. 1).

Exp 2006 041171

182



Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D451/10, A61K31/46, A61P11/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El termino “nuevas” en la reivindicación 1 debe ser eliminado, puesto que existen sales de formula 1 que no son nuevas (ej. bromuro de tiotropio).

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 03-11-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2440699	Compounds for treating inflammatory diseases	19-09-2002
D2	US2597329	Process for anion exchange of thiamin salts	20-05-1952
D3	CA2471755	Process for preparing scopolamine esters	17-07-2003
D4	CA2426074	Inhalable formulation of a solution containing a tiotropium salt	10-05-2002

Anterioridad D1 en folios 139-146, D2 en folios 147-150, D3 en folios 170-176 y D4 en folios 177-180.

Exp 2006 041171

aniónico. Así, una sal de tiamina con el anión deseado es fácilmente preparada con alto rendimiento y en forma sustancialmente pura a partir de otra sal de tiamina, mediante la reacción de una solución de una sal de tiamina con una resina sintética de intercambio aniónico conteniendo el anión deseado (folio 147; col. 1).

En consecuencia, para un experto en la materia acorde con la información de D3 (obtención de sales de tiotropio) y teniendo en cuenta que la obtención de sales de un compuesto por inter-conversión de sales del mismo (basado en una reacción de intercambio iónico) también es comúnmente conocido por el experto en la materia como lo ejemplifica D2, el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio no tiene nivel inventivo.

- Se solicita en las reivindicaciones 5-6, sales cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio (cada una caracterizada porque el diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta unos valores dados específicos de d).

Y en las reivindicaciones 7-15 una composición para inhalación (incluyendo formas en polvos, aerosoles, soluciones y suspensiones) que contiene una de dichas sales cristalinas con uno o más coadyuvantes fisiológicamente adecuados (seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacaridos, polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas, aminoácidos o sales de tales adyuvantes o sus mezclas de dichos adyuvantes), conteniendo entre (0,01-2) % de tiotropio.

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D1 que divulga las sales de tiotropio de cloro y de yodo (folios 140-141; pág. 1-2), así como preparaciones inhalables (incluyendo formas en polvos-en cápsulas-, aerosoles, soluciones y suspensiones) que contienen una de éstas sales junto con excipientes fisiológicamente aceptables (seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacaridos, polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos con otros excipientes adecuados, donde las soluciones o suspensiones pueden estar en agua, en etanol o en mezcla de los dos), conteniendo hasta 5% de tiotropio (folios 141-146; pág. 3-7).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala específicamente formas cristalinas de yoduro de tiotropio y de cloruro de tiotropio, caracterizadas cada una por unos valores concretos de d en el diagrama de difracción de rayos X.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otras formas cristalinas específicas de cloruro de tiotropio y yoduro tiotropio, útiles también en composiciones para el tratamiento de enfermedades respiratorias como EPOC y asma.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otras formas cristalinas de cloruro de tiotropio y yoduro tiotropio, que sean útiles en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma.

Sin embargo, para un experto en la materia el hallazgo y la existencia de otras formas cristalinas de cloruro de tiotropio y de yoduro de tiotropio diferentes a las ya existentes en D1 que sean adecuadas en composiciones farmacéuticas (por ej. formas inhalables) no es considerado como inesperado, puesto que D4 enseña que las sales de tiotropio pueden presentarse en diferentes formas o modificaciones cristalinas e indica que cualquier sal farmacéuticamente aceptable (como la de Exp 2006 041171

yoduro y cloruro de tiotropio) puede ser usada en las composiciones farmacéuticas de tiotropio (folio 178-179; pág. 3-4).

Así, y teniendo en cuenta que D1 ya divulga sales de cloruro de tiotropio y de yoduro de tiotropio, que son adecuadas en la preparación de composiciones farmacéuticas (por ej. formas inhalables), la materia solicitada (formas cristalinas específicas de cloruro de tiotropio y de yoduro de tiotropio y composición que contiene una de tales sales) es una alternativa a la materia divulgada por D1 y no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 167-169) en el que ha eliminado las reivindicaciones que solicitaban los compuesto de formula 1 y 2 y las reivindicaciones de usos, capítulo que es aceptado por esta Oficina.

En relación al nivel inventivo el solicitante expresa que ninguno de los documentos D1 y D2 enseñan o sugieren un proceso para la obtención de sales de tiotropio y que por tanto no se enseñan o sugieren las características técnicas del procedimiento reivindicado para obtener nuevas sales de tiotropio, por lo que no es claro de qué modo tales anterioridades le afectan el nivel inventivo; considerando entonces que estos documentos no son validos para tener en cuenta en la evaluación de nivel inventivo (folios 161-163; pág. 4-6 de respuesta).

En referencia a lo anterior y teniendo en cuenta las observaciones del solicitante, se ha analizado y evaluado nuevamente el nivel inventivo del nuevo capítulo reivindicatorio, señalando claramente cuál es el estado de la técnica más cercano para la materia solicitada y cómo el experto en la materia con la demás información del estado de la técnica llega a la materia reclamada, tal como se explica en el aparte de nivel inventivo.

7. Conclusión

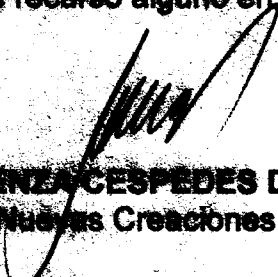
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CA2440699	5-15	Nivel inventivo
D2	US2597329	1-4	Nivel inventivo
D3	CA2471755	1-4	Nivel inventivo
D4	CA2426074	5-15	Nivel inventivo

148

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 el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 DIC. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 4137	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202979
-------------------------------------	--