

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 04294

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 02 de mayo de 2006, con el No. 03 - 041173, por el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "*NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO CON ACCIÓN ANTICOLINÉRGICA*", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2004/012269 del 29 de octubre de 2004.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficios Nos. 13903 y 16429 notificados el 4 de diciembre de 2009 y 23 de diciembre de 2010, respectivamente, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 2 de marzo de 2010, y el 26 de abril de 2011, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el escrito del 2 de marzo de 2011 la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fl. 97), el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Finalmente con el escrito del 2 de marzo de 2010, la doctora Luz Clemencia Páez presentó sustitución de poder a su favor, la cual se encontró que se ajusta a los requisitos legales.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "*(...) para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles*

4294

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 04294
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 8, contenidas en el folio 97, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una forma cristalina alternativa de bromuro de tiotropio con un comportamiento escasamente higroscópico, un elevado grado de estabilidad y cristalinidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina anhidra alternativa de bromuro de tiotropio.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 3 de noviembre de 2003, que corresponde a la solicitud europea No. 03025077.3.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 118 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento, anterior a la fecha de la prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CA2450961	Crystalline anticholinergic, processes for preparing it and its use for preparing a pharmaceutical composition	03 – 01 – 2003

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

El documento CA2450961¹ (en adelante llamado D1) divulga una forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio sin tendencia a la formación de polimorfos (páginas 1 y 2)

7.1. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

'Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el "estado de la técnica", en el primero, se coteja la invención con las "anterioridades" existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

(...)

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&adjacent=true&local=e=en_EP&FT=D&date=20030103&CC=CA&NR=2450961A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado'.²

De acuerdo con lo mencionado, esta Oficina determina que la materia reivindicada carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia, tal y como se demostrará a continuación:

La reivindicación 1 dice "Bromuro de tiotropio anhidro cristalino, que está caracterizado porque en el diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta entre otros los valores característicos $d = 6,02 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; $3,93 \text{ \AA}$ y $3,83 \text{ \AA}$ ".

Ahora bien, realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia reivindicada frente a las del estado de la técnica (D1) se obtiene la siguiente tabla:

Características esenciales	D1
Bromuro de tiotropio anhidro cristalino.	Bromuro de tiotropio anhidro cristalino.
$d = 6,02 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; $3,93 \text{ \AA}$ y $3,83 \text{ \AA}$	-

Adicionalmente, el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación *problema-solución* en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)³ posición adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Papathoma⁴ ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia(s) técnica(s) de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

² Proceso 095-IP-2010.

³ http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

⁴ Examinadora de patentes de la EPO del área Química Pura y Aplicada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej, biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, reactividad y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una forma cristalina anhidra del bromuro de tiotropio (pág. 14; Fl. 85) y especifica que dicha forma cristalina anhidra es estable y no tiene tendencia a la formación de polimorfos (pág. 2 primer párrafo; Fl. 82).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la forma cristalina de D1, consiste en que el diagrama de difracción de rayos X de la forma cristalina de la presente solicitud presenta, entre otros, los valores $d = 6,02 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; $3,93 \text{ \AA}$ y $3,83 \text{ \AA}$.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

El efecto que logra el incluir esta característica, según lo expuesto por el solicitante, es que la forma cristalina de la presente solicitud es menos higroscópica que la forma cristalina de D1.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo obtener una forma cristalina alternativa del bromuro de tiotropio que sea menos higroscópica que la forma cristalina revelada en D1?

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

El solicitante presenta en el oficio radicado el 2 de marzo de 2010 unas curvas de sorción (DVS) y asegura que con dichas curvas se demuestra que la forma cristalina de la presente invención es menos higroscópica que la forma cristalina revelada en D1.

Sin embargo, al analizar dichas curvas se encuentra que no es posible realizar una adecuada comparación porque: (i) no se establece la temperatura a la cual se hacen dichas determinaciones y (ii) los tiempos de exposición de los dos polimorfos a los diferentes porcentajes de humedad relativa no son comparables, como quiera que mientras la forma cristalina de la presente solicitud se expone por un máximo 33 horas, la forma cristalina de D1 se expone por un máximo de 168 horas (aprox. 125 minutos por cada 10% HR para el polimorfo de la solicitud, contra 720 minutos por cada aumento de 10% para el polimorfo de D1) y, por lo tanto, a partir de ellas, no es posible asegurar que el polimorfo de la presente solicitud es menos higroscópico que el polimorfo de D1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

El documento D1 revela que el bromuro de tiotropio, dependiendo de la elección de las condiciones de recristalización, resulta en modificaciones cristalinas diferentes y específicamente señala que se encontró que esas diferentes modificaciones se pueden obtener de modo decisivo por **elección de los disolventes empleados para la cristalización**, así como por elección de las condiciones de procedimiento que se escojan al realizar el proceso de cristalización (pág. 2; Fl. 85). Adicionalmente, D1 señala que cada modificación del estado sólido de un medicamento, que pueda mejorar su estabilidad física y química, proporciona una considerable ventaja con respecto a formas menos estables del mismo medicamento (página 2 párrafos 4, 5 y 6; Fl. 82).

De lo anterior, es posible inferir que el técnico de nivel medio versado en la materia se vería motivado, por lo divulgado en D1, a obtener otras formas cristalinas del bromuro de tiotropio, toda vez que es de su conocimiento que éste posee varias formas cristalinas, que tales formas cristalinas pueden ser obtenidas cambiando el disolvente de la cristalización o recristalización y que de este modo es posible mejorar la estabilidad del medicamento.

Por otro lado, es ampliamente conocido en el campo técnico que habiéndose comprobado que un compuesto existe en más de una forma cristalina, existen varias técnicas para identificar sus distintas fases polimórficas⁵ entre ellas la difracción de rayos X. En este sentido, el hecho de haber identificado una forma cristalina (de las ya sugeridas por el documento D1) por un método ya conocido en estado de la técnica como es la difracción de rayos X, no otorga nivel inventivo para la forma cristalina de la presente solicitud.

Así mismo, D1 indica que la forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio es adecuada para usarse en medicamentos, composiciones farmacéuticas inhalables en forma de polvo o aerosoles, las cuales contienen dicha forma cristalina anhidra de bromuro de tiotropio junto con excipientes fisiológicamente aceptables – seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos con otros excipientes adecuados – (pág. 14, párrafo 1; pág. 15 párrafo 1; Fls. 84 y 85), conteniendo un equivalente de 0,001-2% de tiotropio (pág. 16, párrafo 3; Fl. 86); obteniéndose así composiciones farmacéuticas apropiadas para tratar enfermedades respiratorias como EPOC y asma (página 17, párrafo 4; Fl. 87).

⁵ Farmacia Práctica Remington Vol.2. 17ª; Edición Editorial Médica Panamericana; Págs. 1915 y 1916.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 04294

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

En consecuencia, la persona de nivel medio versada en la materia, motivada por lo expuesto en D1, obtendría una forma cristalina alternativa del bromuro de tiotropio y la caracterizaría por un método ya conocido en el estado de la técnica, motivo por el cual la solicitud estudiada carece de nivel inventivo al tenor del artículo 18 de la Decisión 486.

7.2. Sobre la respuesta de la solicitante

En relación con los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

Inicia el solicitante mencionando que "[...] para ser pertinentes en la evaluación del nivel inventivo de la solicitud, los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el señor examinador debe evaluar si, de conformidad con dichos documentos, una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención y que permiten alcanzar los efectos mejorados obtenidos por dicha invención" (respuesta al Oficio No. 16429; Fl. 113).

Al respecto, se aclara al solicitante que D1 sugiere explícitamente que el bromuro de tiotropio, dependiendo de la elección de las condiciones de recristalización, resulta en modificaciones cristalinas diferentes (modificaciones que según el mismo documento D1 pueden proveer mayor estabilidad (pág. 2 párrafos 4, 5 y 6; Fl. 82). Así mismo, señala que se encontró que esas diferentes modificaciones se pueden obtener de modo decisivo por **elección de los disolventes empleados para la cristalización** (pág. 2 párrafos 4 y 5; Fl. 82). Por lo tanto, una persona del área técnica medianamente versada en la materia se vería motivada por lo revelado en D1 a modificar los disolventes empleados en la recristalización con la expectativa razonable de obtener las diferentes formas cristalinas señaladas en el documento D1.

Por otra parte, las características técnicas que distinguen la invención son 5 valores de espacios interplanares correspondientes al diagrama de difracción de rayos X, los cuales no proveen a la presente solicitud nivel inventivo por el hecho de haberlas determinado usando una técnica ampliamente conocida en el estado del arte⁶.

Así mismo, el solicitante afirma que "[...] las pruebas de higroscopicidad si evidencian un efecto inesperado alcanzado por la forma cristalina de la solicitud,

⁶ Farmacia Práctica Remington Vol.2. 17ª; Edición Editorial Médica Panamericana; Págs. 1915 y 1916.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

toda vez que esta muestra una mayor estabilidad de manera inesperada bajo condiciones de mayor humedad frente a otras formas de bromuro de tiotropio anhidro cristalino. Dicha condición contraproducente no era esperada por una persona versada en la materia y por lo tanto no correspondía a un problema conocido de estabilidad para las formas cristalinas previamente descritas" (respuesta al Oficio No. 16429; Fl. 115).

Y agrega, "[...] que sin importar el período de tiempo de evaluación de las muestras [...] resulta evidente a partir de los datos proporcionados que la forma anhidra de la invención no presenta la capacidad de absorber humedad del ambiente" (respuesta al Oficio No. 16429; Fl. 115).

Frente a lo anterior, se advierte al solicitante que por el hecho de haber encontrado otra forma cristalina del bromuro de tiotropio, con propiedades diferentes a la de la forma cristalina ya conocida en el estado de la técnica, no quiere decir que las propiedades de la forma conocida se conviertan en un problema técnico. Por otro lado, D1 ya revelaba composiciones farmacéuticas que contenían la forma cristalina anhidra anterior, y además aseguraba que dicho polimorfo cumplía con las características requeridas de estabilidad para una formulación adecuada del compuesto (página 2, párrafo 3 y 6; Fl. 85).

Adicionalmente, se aclara al solicitante que en ningún momento la forma cristalina de la invención fue sometida a condiciones de mayor humedad frente a la forma revelada en D1, antes bien la forma cristalina de D1 se sometió a las mismas condiciones de humedad pero por un tiempo mucho mayor que la forma cristalina de la presente solicitud, por lo tanto no es posible realizar una adecuada comparación con las pruebas presentadas.

De otro lado, no es acertado afirmar, como lo hace el solicitante, que la mayor estabilidad de un polimorfo frente a otro sea una propiedad inesperada, toda vez que el documento D1 ya señalaba que era posible obtener otras formas polimórficas más estables y también señalaba la forma en que se podían obtener (página 2; Fl.85).

Por último, el solicitante sostiene que "[...] aunque la anterioridad D1 divulga bromuro de tiotropio anhidro cristalino, este documento no menciona cómo producir la modificación cristalina del bromuro de tiotropio objeto de la presente solicitud o cómo mejorar sus propiedades o la aplicación de formulaciones sólidas bajo las dificultades técnicas mencionadas anteriormente" (respuesta al Oficio No. 16429; Fl. 115).

En torno a la anterior afirmación, este Despacho considera que la misma no es correcta, como quiera que el documento D1 claramente revela que la forma de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 004294

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-041173

obtener otras formas cristalinas del bromuro de tiotropio es cambiando los disolventes de la recrystalización o purificación. Adicionalmente, D1 también señala que los diferentes polimorfos (o formas cristalinas) pueden tener características diferentes de estabilidad (página 2, párrafo 3 y 6; Fl. 85). Finalmente, se aclara al solicitante que el documento D1 presenta formulaciones farmacéuticas del compuesto en su forma cristalina anhidra, las cuales coinciden con las de la presente solicitud.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

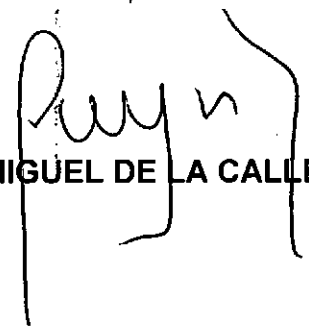
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO CON ACCIÓN ANTICOLINÉRGICA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los

31 ENE. 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 No. 72 - 35
Bogotá D.C.

Elaboró: Andrés Casas Santofimio 
Revisó: Doris Polo Córdoba 
Revisó: José Luis Salazar López 
Aprobó: José Luis Londoño Fernández. 