

182
140

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 -
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

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

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041175-00005-0000

Fecha: 2010-03-02 16:53:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06041175
Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVAS SALES DE
TIOTROPIO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN,
ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS
CONTIENEN**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/046, A61P 011/000, C07D 451/010
Fecha solicitud: 02 de mayo de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **13904** notificado por fijación en lista del 04 de diciembre de 2009.

2. Mediante oficio No. **13904** 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:

2.1 De la solicitud de patente

El Examinador solicita eliminar el término 'nuevas' de la reivindicación 1, puesto que existen sales de fórmula 1 que no son nuevas.

2.2 Nivel inventivo

Nuevamente en esta oportunidad el Examinador ha citado los documentos D1: CA 2440699 y D2: US 2597329 y ha citado por primera vez los documentos D3: CA 2471755 y D4: CA 2426074 afirmando que afectan el

CAVELIER

ABOGADOS

183
14)

nivel inventivo de la solicitud. De acuerdo con los argumentos del Examinador, el documento D3 es el estado de la técnica más cercano al revelar un proceso sencillo de síntesis de sales de tiotropio mediante una reacción de un solo paso. Afirma el Examinador que para un experto en la materia, de acuerdo con la información de D3 y D2, que ejemplifica la obtención de sales por inter-conversión de sales del mismo, afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3.

De otro lado considera que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la materia de las reivindicaciones 4 a 9, por cuanto divulga las sales de tiotropio como preparaciones inhalables y afirma que un experto en la materia en vista de dichas enseñanzas y las del documento D4, vería que las sales de tiotropio solicitadas son una alternativa a las del estado de la técnica.

3. Con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes modificaciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones. De esta manera, siguiendo las observaciones del Examinador, se ha eliminado el término 'nuevas' de la reivindicación 1.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- 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.

Con el fin de evitar la subjetividad en el análisis de la obviedad de la invención frente a las enseñanzas del estado del arte, fue necesario que la Doctrina internacional desarrollara un método que delimitara claramente el papel del examinador y le diera certeza a los

CAVELIER

ABOGADOS

solicitantes de patentes sobre la forma cómo se estudiaría la patentabilidad de sus invenciones.

Este método se denomina el método problema-solución y ha sido acogido por las Oficinas de Patentes, la jurisprudencia en general y en nuestro caso, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

A este respecto, se considera entonces que un documento o una combinación de éstos sólo deben ser considerados válidos para la afectación de este requisito, cuando una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera como se resuelve el problema técnico, es decir, sobre la invención tal como se encuentra reivindicada.

Para los anteriores efectos, el método problema solución enseña que el primer paso en el estudio del nivel inventivo de una invención es determinar cuál es el estado del arte más próximo a la invención frente al cual ésta última debe ser comparada.

Dicho estado del arte más próximo es, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aquel que resuelve el mismo problema técnico que pretende resolver la invención bajo estudio. Lo anterior, por cuanto esta sería la información a la cual normalmente accedería quien pretende resolver dicho problema técnico.

La aplicación de este método para el estudio del nivel inventivo de las solicitudes a su cargo por parte de las oficinas de patentes de los países miembros de la Comunidad Andina resulta obligatoria teniendo en cuenta la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

Adicionalmente es importante poner de presente que el estudio de nivel inventivo llevado a cabo por el Examinador no puede ser un análisis en retrospectiva, toda vez que su tarea debe estar encaminada a ponerse en el lugar del inventor en el momento en el que él busca la solución al problema técnico y sin utilizar la solución reivindicada como punto de partida de dicho análisis.

En resumen, una anterioridad afectaría el nivel inventivo de una solicitud si una persona medianamente versada en la materia, en el

CAVELIER

ABOGADOS

183
193

momento de buscar la solución al problema técnico, encontrase en dicha anterioridad un problema técnico comparable y asimismo, encontrara enseñanzas o sugerencias que le llevasen de manera obvia a la solución reivindicada.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y el análisis realizado por el examinador, se desea poner de presente lo siguiente:

El Examinador indica que el estado del arte más cercano es el documento D3. A este respecto es relevante señalar que [el objetivo de la presente invención es proveer un método alternativo simple y no-agresivo para la manufactura de sales de tiotropio y que además sea universalmente aplicable. Esto también incluye la síntesis de sales de tiotropio que no eran obtenibles de manera análoga empleando el método descrito en D3.] ✓

D3 revela un proceso para la preparación de sales de tiotropio. Sin embargo, una persona medianamente versada en la materia que busca sales de tiotropio que no son obtenibles por medio de la secuencia de reacción revelada en D3, no puede deducir ninguna enseñanza útil a partir del documento citado y que lo llevaría a la solución reivindicada.] ✓

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención poseen un efecto sorpresivo e inesperado a la luz del documento D3: [se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son menos higroscópicos que los compuestos que se obtienen por medio del método revelado en D3. Esto determina que los compuestos de la presente invención posean mayor estabilidad en condiciones de mayor humedad. Dicho efecto, no podía ser esperado por una persona medianamente versada en la materia, en vista de las enseñanzas de D3.] ✓

Esta propiedad ha sido determinada por mediciones DVS (dynamical vapour sorption, por sus siglas en inglés) y las cuales fueron llevadas a cabo con el bromuro de tiotropio de acuerdo con D3 y las modificaciones de acuerdo con la presente invención. Una muestra de sal de tiotropio es sujeta a humedades específicas. De este modo, mientras las demás condiciones no cambian, la humedad se incrementa en pasos del 10% hasta un 90% de humedad relativa. Luego, la humedad es reducida

CAVELIER

ABOGADOS

nuevamente al 10%. Durante los anteriores cambios se determina el aumento en la masa de la muestra de bromuro de tiotropio.

En los esquemas Ia y Ib (ver anexo A presentado junto con el presente memorial), se muestran los resultados obtenidos para las formas de tiotropio de acuerdo con D3 y con la presente invención. Los resultados permiten determinar que la masa de la modificación de D3 presenta una fuerte dependencia de la humedad.

En los esquemas IIa y IIb (ver anexo B presentado junto con el presente memorial) se muestran los resultados obtenidos para la forma metanosulfonato de tiotropio de acuerdo con la invención. Estos resultados permiten demostrar que dicha forma muestra una humedad relativa por debajo del 90%, es decir que casi no se presenta aumento de la masa. Otra muestra de este efecto se presenta con el sacarato de tiotropio, el cual fue sometido a las mismas condiciones. Los resultados se muestran en los esquemas IIIa y IIIb (ver anexo C).

Los resultados muestran claramente que las modificaciones de acuerdo con la invención no son higroscópicas. En vista de lo anterior y de los resultados experimentales que se anexan, se puede determinar que las nuevas formas de acuerdo con la invención poseen propiedades ventajosas no reveladas por ninguno de los documentos citados por el Examinador.

Por su parte, como se mencionó en respuesta al oficio No. 7269 el documento [D2 está dirigido a un problema técnico diferente: la preparación de sales de la vitamina B1, por interconversión de sales de la misma empleando resinas sintéticas de intercambio aniónico.] A este respecto no se entiende por qué este documento representaría una anterioridad válida si una persona medianamente versada en la materia, a partir de la lectura de éste determina que D2: 1. no se relaciona con los compuestos de la presente solicitud y 2. aleja a la persona medianamente versada en la materia del empleo de sales de plata al mencionar que los productos de dicho proceso requieren purificación adicional. La persona medianamente versada en la materia no consigue entonces si quiera un método que revele la obtención de sales de tiotropio y por lo tanto, las enseñanzas del documento D2 no le aportan nada a las enseñanzas del documento D3.

CAVELIER

ABOGADOS

Lo mismo sucede con los documentos D1 y D4. Tal como señala el Examinador, dichos documentos no revelan ni individualmente ni en conjunto las sales cristalinas de tiotropio de benzoato, sacarato, toluenosulfonato o metanosulfonato de acuerdo con la presente invención y que tal como se indicó anteriormente, poseen un efecto inesperado no revelado por ninguno de estos documentos.

3.3 Conclusión

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, los cuales demuestran el nivel inventivo de la presente solicitud.

De esta manera, se tiene que:

- La presente invención no es obvia a partir de las enseñanzas de D1, D2, D3 ó D4; y
- La presente invención ofrece un efecto técnico inesperado con respecto al arte previo

Por lo tanto, ninguno de los documentos citados puede ser considerado una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

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

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de la presentación de ocho reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$208.000
- Anexo A: esquemas Ia y Ib
- Anexo B: esquemas IIa y IIb
- Anexo C: esquemas IIIa y IIIb

CAVELIER

ABOGADOS

- Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor Emilio FERRERO.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-038-4

JMS\JMS\ID-166749\WPCL9255

No. M-2010-166749\JMS



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 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 06.041.175

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 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. 10- 139 **Fecha:** 5 de enero de 2010

10-12.339

15 de febrero de 2010

10-12.340

15 de febrero de 2010

10-14.378

22 de febrero de 2010

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.

☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$208.000.oo.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

190
48

8	NOMBRE:	LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ	FIRMA:	<i>Luz Clemencia de Páez</i>
				C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555
JMS				

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELEFONO: (57) (1) 217-9211
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 315-1111

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

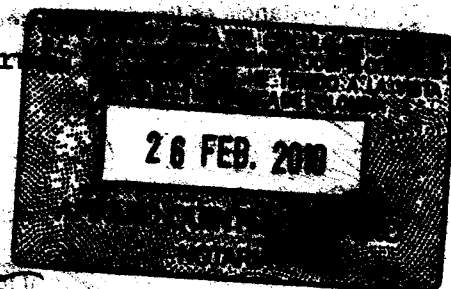
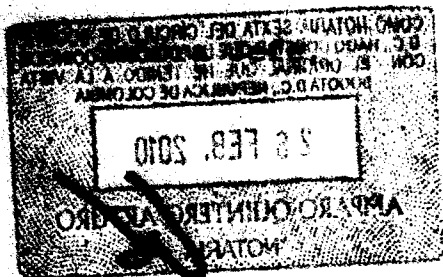
E. S. D.

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 Código de Procedimiento Civil.



Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

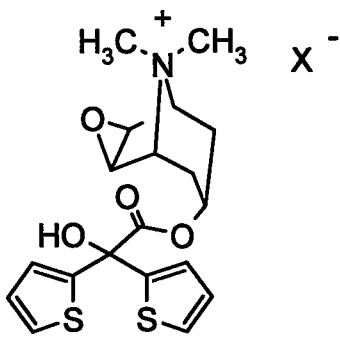
Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

REIVINDICACIONES

- 1) Procedimiento para preparar sales de tiotropio de la fórmula **1**

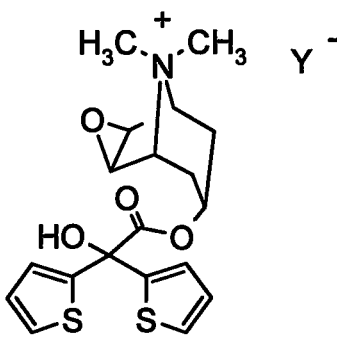


en la cual X^- significa un anión, seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil C_1 – C_4 -sulfato, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, sacarato y benzoato, o

alquil C_1 – C_4 -sulfonato, el cual puede estar eventualmente mono-, di- o tri-sustituido en el radical alquilo con flúor, o

fenilsulfonato, en donde el fenilsulfonato puede estar eventualmente mono- o polisustituido en el anillo fenilo con alquilo C_1 – C_4 .

caracterizado porque se hace reaccionar una sal de tiotropio de la fórmula **2**



en donde

Y^- significa un halogenuro distinto de X^- , seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, con una sal AgX , en la cual X puede tener los significados indicados con anterioridad, en un disolvente apropiado.

2) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo compuesto por amidas, éteres y nitrilos.

3) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se usa acetonitrilo.

4) Benzoato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

5) Benzoato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 4, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,38 \text{ \AA}$; $5,41 \text{ \AA}$; $5,05 \text{ \AA}$ y $4,9 \text{ \AA}$.

6) Sacarato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

7) Sacarato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 6, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 14,42 \text{ \AA}$; $5,61 \text{ \AA}$; $4,79 \text{ \AA}$ y $3,59 \text{ \AA}$.

8) Toluenosulfonato de tiotropio cristalino el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 15,73 \text{ \AA}$; $5,42 \text{ \AA}$ y $4,59 \text{ \AA}$.

9) Metanosulfonato de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 7,32 \text{ \AA}$; $5,34 \text{ \AA}$; $4,93 \text{ \AA}$; $4,55 \text{ \AA}$ y $4,19 \text{ \AA}$.

10) Medicamento, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 9.

11) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque existe como una forma de administración apropiada para inhalación.

12) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo de polvos para inhalación, aerosoles dosificables con gas propelente y soluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente.

13) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque es un polvo para inhalar, el cual contiene, además de la sal de tiotropio, uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos apropiados seleccionados del grupo de los

monosacáridos, de los disacáridos, de los oligosacáridos y polisacáridos, de los polialcoholes, de las ciclodextrinas, de los aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

14) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque el coadyuvante se selecciona del grupo compuesto por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrano, dextrina, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidrocloreuro de arginina, cloruro de sodio o carbonato de calcio, o mezclas de ellos.

15) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio.

16) Cápsulas, caracterizadas por un contenido en polvo para inhalar de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15.

17) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación con gas propelente, el cual contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersa.

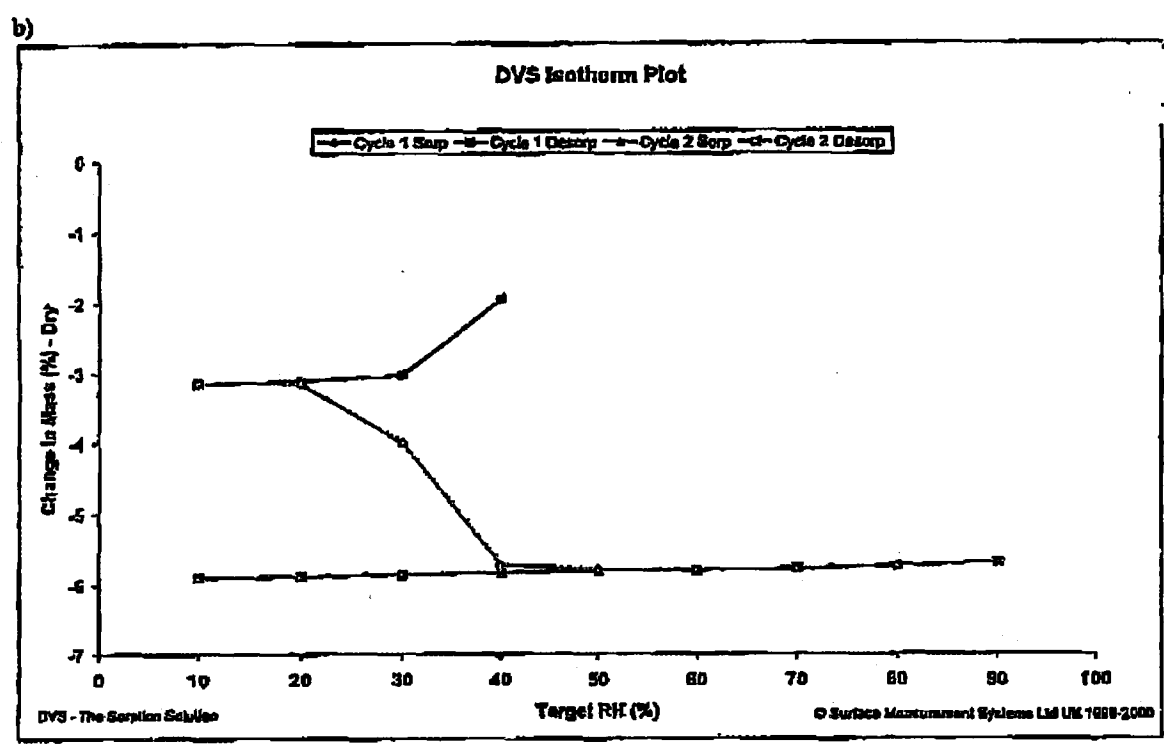
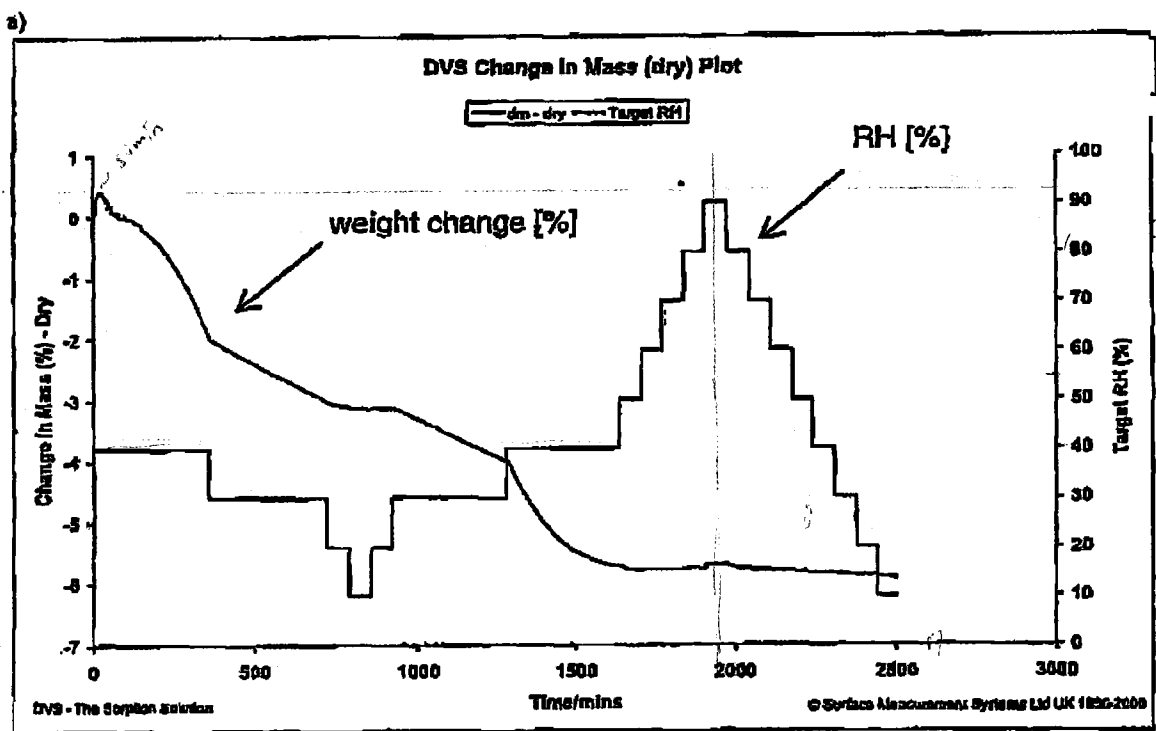
18) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión para inhalación sin gas propelente que, como disolvente, contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

195
29

ANEXO A: Esquemas Ia y Ib

Gráficas de bromuro de tiotropio de acuerdo con D3

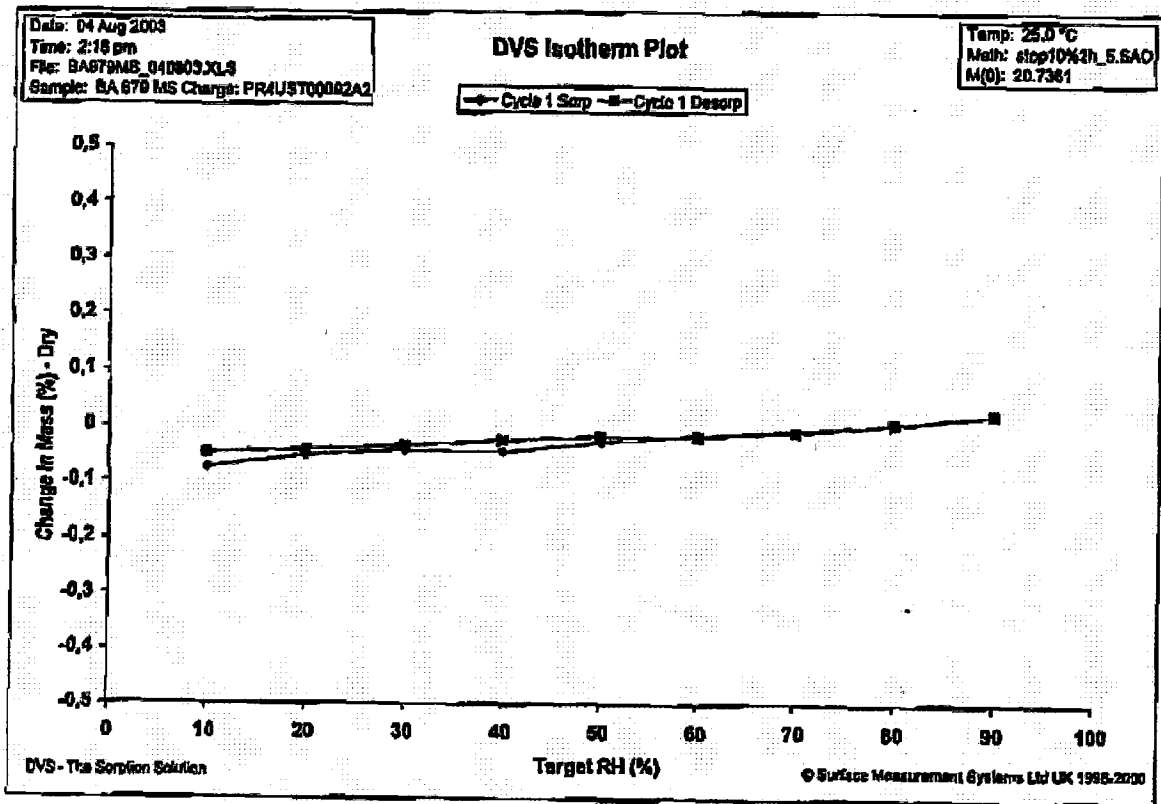
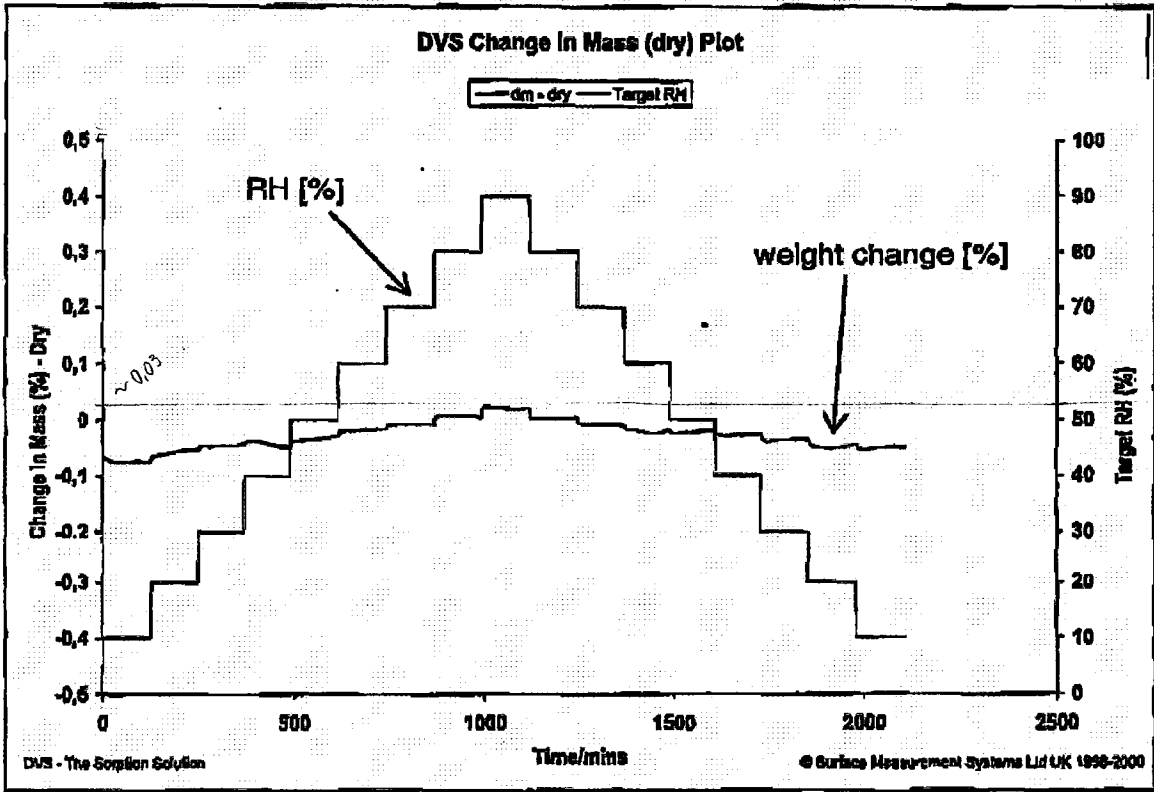
- a.) gráfica de cinética
- b.) gráfica isoterma



195
204

Anexo B: Esquemas Ila y I Ib

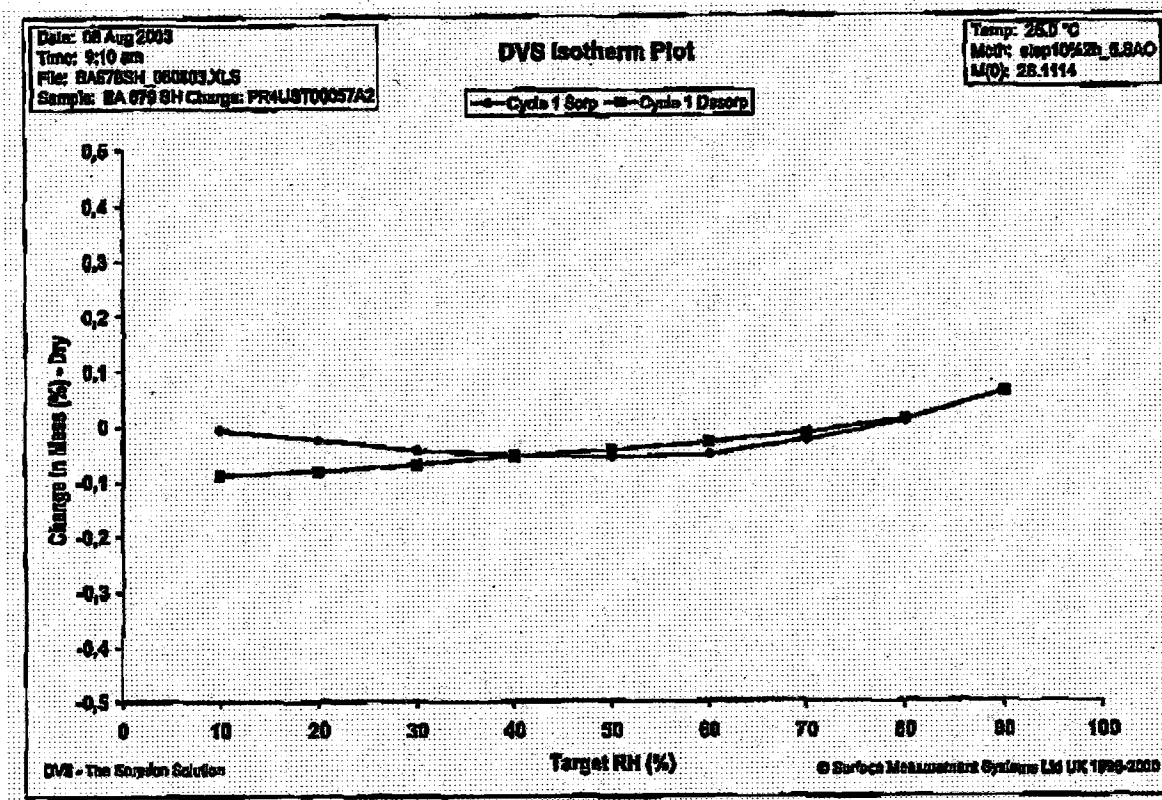
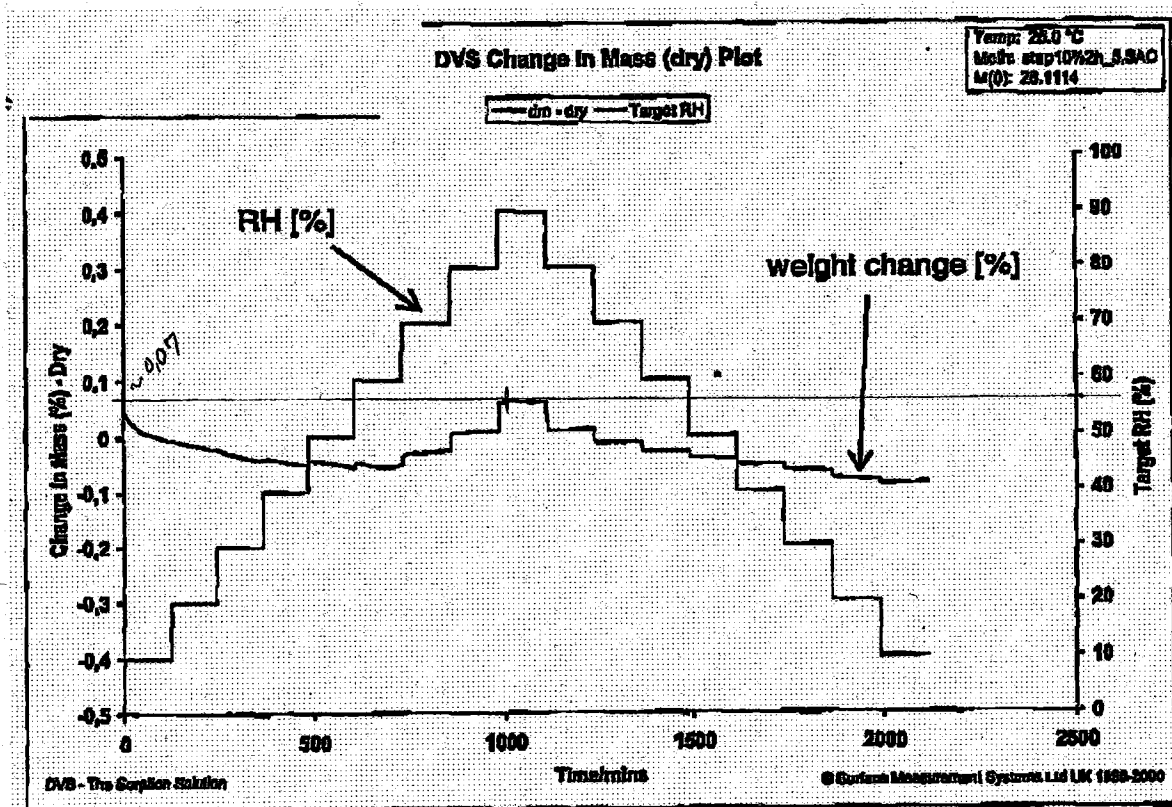
DVS: metanosulfonato de tiotropio de acuerdo con la invención



197
205

ANEXO C: Esquemas IIIa y IIIb

DVS: sacarato de tiotropio de acuerdo con la invención:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 12,339
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-041175- -00005-0000

Fecha: 2010-03-02 16:53:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO : 09255 - 841 - 038 - 4.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 12,340

FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-041175- -00005-0000

Fecha: 2010-03-02 16:53:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. AUTORIZADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30000-01-07	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
	TOTAL :	\$ 5,000.00

SOM: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE PAGO APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6010 : 09255-841-088-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,378
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-041175- -00005-0000

Fecha: 2010-03-02 16:53:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	175352534	22/02/2010	57,025,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
	TOTAL :	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE

[Handwritten Signature]

EL RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COCO : 09255 - 841 - 038 - 4.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 139
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-041175-00005-0000

Fecha: 2010-03-02 16:53:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305863	05/01/2010	57,686,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO D	174,000.00
		TOTAL :	\$ 174,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-038-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06-041175
Clasificación Internacional (IPC): C07D451/10, A61K31/46, A61P/11/00
Concepto Técnico No. 4567

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP2004/012270
Fecha de Presentación Internal. 29-10-2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 73-112 y 117-121	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 113-116	como se radicó inicialmente
	Folios 162-164	como se radicó el 28-09-2009
	Folios 192-194	como se radicó el 02-03-2010
Prioridad:	Folio 1	EP, 03025076.5, 03-11-2003
Respuesta del Solicitante:	Folios 154-160	como se radicó el 28-09-2009
	Folios 182-188	como se radicó el 02-03-2010

2. Objeto de la invención

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

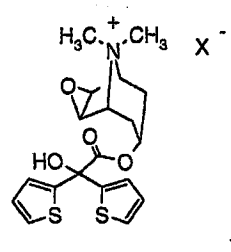
El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otras sales de tiotropio que sean útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma, así como un procedimiento de síntesis alternativo para su preparación que sea simple y de uso universal (folio 73; pág. 1).

Para solucionar este problema técnico la solicitud bajo estudio reivindica:

Un procedimiento para preparar sales de tiotropio de formula 1 (reivindicación 1-3); al tiempo que reclama las sales de benzoato de tiotropio cristalino y sacarato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos ó hidratos (reivindicaciones 4-7); toluenosulfonato de tiotropio cristalino y metanosulfonato de tiotropio cristalino (reivindicaciones 8-9) y un medicamento que contiene una de tales sales de tiotropio (reivindicaciones 10-18).

211

211



Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D451/10, A61K31/46, A61P/11/00.

3. 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 scopine esters	17-07-2003
D4	CA2426074	Inhalable formulation of a solution containing a tiotropium salt	10-05-2002

Anterioridad D1 en folios 137-144, D2 en folios 145-148, D3 en folios 166-171 y D4 en folios 172-175.

D1 se refiere al uso de sales de tiotropio para preparar composiciones farmacéuticas útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con inflamación y enfermedades del tracto respiratorio, como asma, epoc, enfisema pulmonar, entre otras (folio 138; pág.1).

D2 se refiere a un proceso para preparar sales de tiamina por inter-conversión de sales de tiamina (folio 145; col.1).

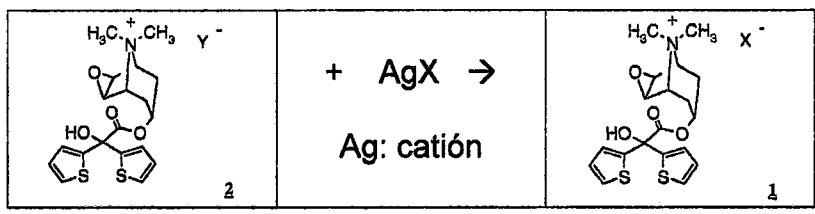
D3 se refiere a un método para producir esteres de escopina de formula (1), los cuales son preparados de forma mas fácil y en una reacción de un solo paso (folios 166, 168; pág. portada y pág. 3).

D4 se refiere a una formulación inhalable de una sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio, adecuada para administrar la sustancia activa por inhalación, especialmente para el tratamiento de asma y epoc (folio 172; pág. 1).

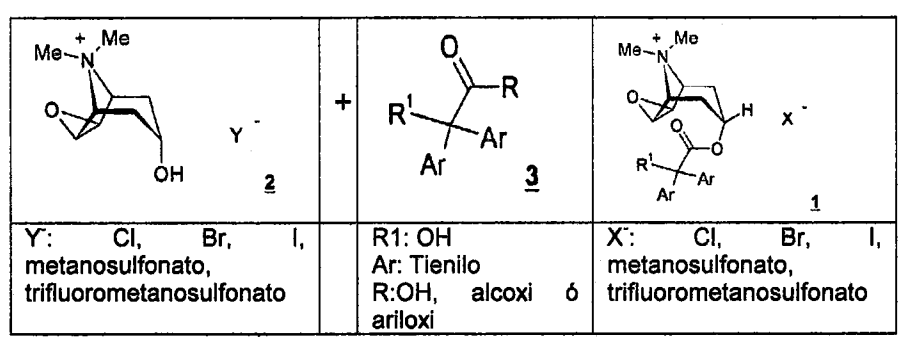
4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

➤ Se solicita en las reivindicaciones 1-3 un procedimiento para preparar sales de tiotropio de formula 1, caracterizado porque una sal de tiotropio de formula 2 reacciona en un disolvente apropiado con una sal de plata (AgX).



El estado de la técnica más cercano es D3 que divulga un proceso sencillo de síntesis de sales de tiotropio mediante una reacción de un solo paso, caracterizado porque reacciona un compuesto de formula 2 (*una sal de escopina*) con uno de formula 3 para dar la respectiva sal de tiotropio (folios 168-170; pág. 3-5):



La diferencia de la solicitud con D3 es que una sal de tiotropio es obtenida a partir de otra sal de tiotropio por inter-conversión de sales con una sal de plata (AgX), mientras que en D3 una sal de tiotropio se obtiene a partir de una sal de escopina de formula 2 con un derivado de acido ó éster de formula 3.

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es obtener sales de tiotropio por inter-conversión de sales mediante una reacción de intercambio iónico.

Así, el problema técnico objetivo es como lograr otro proceso de obtención de sales de tiotropio.

No obstante, se aclara que es comúnmente conocido por un experto en la materia la obtención de sales de un compuesto por inter-conversión de sales con una sal de plata (AgX) mediante una reacción de intercambio iónico (reacción de doble sustitución: $A^+X^- + B^+Y^- \rightarrow A^+Y^- + B^+X^-$), tal como se ejemplifica en D2 al enseñar:

Que una sal de tiamina es convertida a otra sal de tiamina por la inter-conversión de sales de tiamina con apropiadas sales de plata (AgX); pero, que los productos así obtenidos son usualmente contaminados con plata y requieren purificación posterior, lo que conlleva además a la pérdida de plata en el proceso de recuperación de la misma y genera también un proceso costoso (folio 145; col. 1).

Por eso, D2 propone un proceso para preparar sales de tiamina por inter-conversión de sales de tiamina utilizando una resina sintética de intercambio aniónico (con al anión deseado) a partir de otras sales de tiamina, evitando las costosas sales de plata y la contaminación del producto (folio 145; col 1).

En consecuencia, teniendo en cuenta la información de D3 (proceso sencillo de un solo paso para obtención de sales de tiotropio) y dado que la obtención de sales de un compuesto por inter-conversión de sales con una sal de plata (AgX) es

comúnmente conocido por el experto en la materia como se enseña en D2 (pero con los inconvenientes señalados al utilizar sales de plata AgX), para un experto en la materia el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio no tiene nivel inventivo.

- Se solicita en las reivindicaciones 4-9 sales cristalinas de benzoato de tiotropio, sacarato de tiotropio, toluenosulfonato de tiotropio y metanosulfonato de tiotropio, y en las reivindicaciones 10-18 un medicamento que contiene una de dichas sales cristalinas de tiotropio.

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D1 que divulga sales de tiotropio de bromo, cloro, yodo, metanosulfonato, toluenosulfonato ó metilsulfato, incluyendo los solvatos e hidratos de las mismas (folios 138-140; pág. 1-3).

Asimismo, D1 divulga preparaciones inhalables (en polvos, aerosoles, soluciones y suspensiones) que contienen una de tales sales con excipientes fisiológicamente aceptables (seleccionados de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes, sales ó mezclas de estos con otros excipientes adecuados, donde las soluciones ó suspensiones pueden estar en agua, en etanol ó en mezcla de los dos) y conteniendo hasta 5% de tiotropio (folios 140-144; pág. 3-7).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala específicamente las sales cristalinas de tiotropio de toluenosulfonato, metanosulfonato, benzoato y sacarato.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otras modificaciones ó formas de sales de tiotropio y otras sales de tiotropio, que son útiles en composiciones farmacéuticas 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 modificaciones ó formas de sales de tiotropio y otras sales de tiotropio, que sean útiles en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como EPOC y asma.

Sin embargo, se aclara primero que para un experto en la materia el hallazgo y existencia de formas cristalinas de un compuesto no es considerado como inesperado, puesto que es de rutina común entre los parámetros de investigación preliminar de un compuesto: la detección de polimorfismo, la cantidad de polimorfos, el grado relativo de estabilidad de los mismos, sus solubilidades, puntos de fusión, efectos e interacciones con excipientes de composiciones farmacéuticas, entre otros; asimismo, es de rutina preliminar para establecer las condiciones apropiadas de preparación (solvente de cristalización, temperatura, agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas, monitorearlas mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado (Farmacia Remington 2; 17ª Edición; 1985; Pág. 1913, 1915-1916; folios 205, 207-209).

Segundo, que D4 señala que cualquier sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio puede ser usada en las composiciones farmacéuticas de tiotropio, por ej. las de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, toluenosulfonato ó metilsulfato, incluyendo las posibles modificaciones amorfas ó cristalinas (folio 173-174; pág. 3-4); e indica que en soluciones con ácidos orgánicos se forman sales de adición de ácido con la sustancia activa, por ej. con ácido ascórbico, tartárico, málico, fumárico, succínico, propiónico, etc. (folio 175; pág.4).

Por lo anterior, para un experto en la materia de acuerdo con las divulgaciones de D1 y D4, la existencia de modificaciones cristalinas de sales de tiotropio como las sales cristalinas de metanosulfonato, toluenosulfonato de tiotropio u otras sales cristalinas de tiotropio diferentes a las de D1 y D4, no es considerada como inesperada, y teniendo en cuenta que las sales cristalinas reclamadas también son útiles en diversas composiciones farmacéuticas al igual que las sales de metanosulfonato, toluenosulfonato de tiotropio u otras sales de tiotropio indicadas en D1 ó D4 (de las que no se conocen problemas de estabilidad p. ej. por higroscopicidad), se considera entonces que las sales cristalinas reclamadas son una alternativa a las del estado de la técnica por lo que no tienen nivel inventivo, al igual que los medicamentos que las contienen.

Adicionalmente, la información anexa sobre higroscopicidad (folios 195-197) donde se encuentran graficas de % ganancia de humedad para bromuro de tiotropio de D3 y para metanosulfonato de tiotropio y sacarato de tiotropio de la solicitud, no evidencia un efecto inesperado de la materia reclamada, puesto que:

- ° El bromuro de tiotropio de D3 no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que las formas cristalinas de metanosulfonato de tiotropio y toluenosulfonato de tiotropio reclamadas tienen un efecto inesperado sobre las del estado de la técnica más cercano: formas de metanosulfonato de tiotropio y toluenosulfonato de tiotropio señaladas en D1 y D4.
- ° Las graficas no son comparables porque: primero, las condiciones de ensayo para el bromuro de tiotropio de D3 no son iguales (diferentes cambios de humedad relativa en el tiempo) a las condiciones de las formas cristalinas de metanosulfonato de tiotropio y sacarato de tiotropio de la solicitud; y segundo, la escala del % de ganancia de humedad es diferente en la grafica de bromuro de tiotropio de D3 respecto a la escala de las graficas de las formas cristalinas de metanosulfonato de tiotropio y sacarato de tiotropio de la solicitud.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 192-194) en el ha eliminado la palabra nuevo de la reivindicación 1; capítulo que es aceptado por esta Oficina.

En relación con el nivel inventivo, el solicitante declara:

- Que el objetivo de la invención es proveer un método alternativo simple y no agresivo para la manufactura de sales de tiotropio, que sea universalmente aplicable y que incluya la síntesis de sales de tiotropio que no eran obtenibles empleando el método descrito en D3 (folio 185; pág. 4 de respuesta).

Al respecto, se aclara que la solicitud no indica que ciertas sales de tiotropio no eran obtenibles por el método de D3, sino que señala que mediante la metodología de EP418716 (*diferente a D3*) se debería acceder de forma análoga a otras sales de tiotropio diferentes al bromuro, pero que mediante esta metodología no se pueden obtener otras sales de tiotropio *-aunque se no explica por qué-*, siendo la misión proveer un procedimiento alternativo (*a EP418716*) por medio de una metodología simple de uso universal (folio 73; pág. 1).

Es más, D3 indica que mediante el proceso divulgado EP418716 pueden también ser preparados los esteres de escopina de formula I (que incluyen diversas sales de tiotropio), pero que este método es complejo porque involucra diversos pasos de síntesis. Por eso, D3 provee un método para sintetizar tales compuestos de formula I de una manera más fácil y en una reacción simple de un sólo paso (folio 167-168; pág. 2-3).

Así, dado que con el proceso de D3 es posible obtener diversas sales de tiotropio de una manera fácil y en una reacción simple de un sólo paso y teniendo en cuenta que el proceso solicitado es obvio al experto en la materia de acuerdo con las divulgaciones de D3 y D2, el proceso reclamado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

- Que se ha encontrado que los compuestos de la invención son menos higroscópicos que los compuestos que se obtienen por medio del método revelado en D3 (folio 185; pág. 4 de respuesta)... y que en los esquemas anexos la y Ib se muestran que la forma de tiotropio de acuerdo con D3 presenta una fuerte tendencia a la humedad; mientras que en los esquemas IIa y IIb, IIIa y IIIb se muestran los resultados para las formas metanosulfonato de tiotropio y sacarato de tiotropio de la solicitud, que muestran que estas modificaciones no son higroscópicas (folio 186; pág. 5 de respuesta).

En referencia, es necesario precisar que no hay evidencia adecuada para poder determinar que el método de preparación es el responsable de un resultado de mayor ó menor higroscopicidad de una de sal de tiotropio dada, puesto que sería preciso preparar la misma sal por ambos métodos (el de la solicitud y el de D3) para comprobarlo; por tanto, la comparación de diferentes sales de tiotropio no es apropiada para hacer tal afirmación, máxime cuando D3 señala que por ese método es posible obtener una sal de metanosulfonato de tiotropio, la cual sería adecuada para hacer la comparación con la sal de metanosulfonato obtenida con el proceso de la solicitud.

Asimismo, se aclara que no hay evidencia de un efecto inesperado en higroscopicidad de la materia reclamada, puesto que:

- ° El bromuro de tiotropio de D3 no es un patrón de comparación adecuado para reconocer que las formas cristalinas de metanosulfonato de tiotropio y toluenosulfonato de tiotropio reclamadas tienen un efecto inesperado sobre las del estado de la técnica más cercano: formas de metanosulfonato de tiotropio y toluenosulfonato de tiotropio señaladas en D1 y D4.
 - ° Las graficas de las muestras no son comparables porque: primero, las condiciones de ensayo para el bromuro de tiotropio de D3 no son iguales (con diferentes cambios de humedad relativa en el tiempo) a las condiciones de las formas cristalinas de metanosulfonato de tiotropio y sacarato de tiotropio de la solicitud; y segundo, la escala del % de ganancia de humedad es diferente en la grafica de bromuro de tiotropio de D3 respecto a la escala de las graficas de las formas cristalinas de metanosulfonato de tiotropio y sacarato de tiotropio de la solicitud.
- Que D2 está dirigido a resolver un problema diferente: preparar sales de vitamina B1 por inter-conversión de sales de la misma empleando resinas sintéticas de intercambio aniónico y que no se entiende por qué este documento es una anterioridad valida si una persona medianamente versada en la materia determina que D2 no se relaciona con los compuestos de la solicitud y la aleja del empleo de sales de plata al mencionar que el producto requiere purificación adicional; por tanto, las enseñanzas de D2 no le aporta nada a las enseñanzas de D3 (folio 186; pág. 5 de respuesta).

En relación a lo anterior, es preciso recalcar que para un experto en la materia acorde con la información de D3 (proceso sencillo de un sólo paso para obtención de sales de tiotropio) y teniendo en cuenta que la obtención de sales de un compuesto por inter-conversión de sales con una sal de plata (AgX) es comúnmente conocido por el experto en la materia como lo divulga D2 (pero con los inconvenientes señalados al utilizar sales de plata AgX), el proceso solicitado de inter-conversión de sales de tiotropio no tiene nivel inventivo.

- Que D1 y D4 no revelan individualmente ni en conjunto las sales reclamadas que poseen un efecto inesperado no revelado por estos documentos (folio 187; pág. 6 de respuesta).

Al respecto, se señala que para un experto en la materia de acuerdo con las divulgaciones de D1 y D4 la existencia de modificaciones cristalinas de sales de tiotropio, como las sales cristalinas de metanosulfonato, toluenosulfonato de tiotropio u otras sales cristalinas de tiotropio diferentes a las de D1 y D4, no es considerada como inesperada, y teniendo en cuenta que las sales cristalinas reclamadas también son útiles en diversas composiciones farmacéuticas al igual que las sales de metanosulfonato, toluenosulfonato de tiotropio u otras sales de tiotropio de D1 ó D4 (de las que no se conocen problemas de estabilidad por ej. por higroscopicidad), se considera entonces que las sales cristalinas reclamadas son una alternativa a las del estado de la técnica; por lo que no tienen nivel inventivo.

Asimismo, se reitera que no hay evidencia de un efecto inesperado de la materia reclamada de acuerdo con las graficas presentadas para determinar el grado de higroscopicidad, porque el bromuro de tiotropio no es un patrón adecuado de comparación para las sales cristalinas de metanosulfonato ó toluenosulfonato de tiotropio reclamadas y porque de acuerdo con las graficas las condiciones de ensayo no son las mismas para las tres muestras, como ya se explicó arriba.

6. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-18 (folio 192-194).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 4567	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--