

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	09 31228
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	7

09157

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/007560
Fecha de Presentación Internacional 29 agosto 2007

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 44 a 76	26/Marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 77 a 79	26/Marzo/2009
Prioridad:	EP 061198834	31/Agosto/2006

2. Análisis de la Prioridad

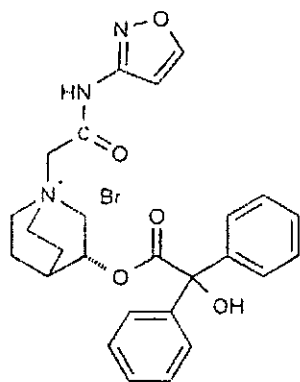
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Polimorfo de Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar un compuesto útil como antagonista del receptor muscarínico M3, inhibiendo la contracción del músculo liso inducida por acetil-colina, para tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) en forma de cristal Talfa y las composiciones que lo contienen



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 453/02; A61K 31/439; A61P 11/06

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicación 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 9 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- El término "aproximadamente" en la reivindicación 2 es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- 2- En la reivindicación 2 se refieren a un valor de punto de fusión, que es un resultado a alcanzar, no define al compuesto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado; se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- 3- En las reivindicaciones 3 y 4 los picos que deben reportarse deben ser por lo menos 20; por lo cual se sugiere realizar la correspondiente corrección.
- 4- En la reivindicación 6, el término "opcionalmente" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- 5- Las reivindicaciones 10 – 11 mencionan un procedimiento pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.
- 6- Según la descripción, la invención está caracterizada por la espectroscopía de Raman y espectroscopía infra roja pero estas características no están mencionadas en las reivindicaciones. Se sugiere corregir esta inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones modificando las reivindicaciones para que se incluyan.

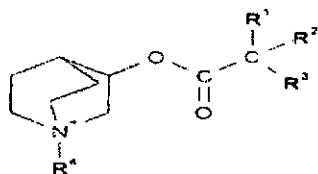
7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad agosto 31 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos

que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2004096800	Organic Compounds	11/Noviembre/2004

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004096800A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20041111&DB=EPODOC&locale=en_EP
Divulga (página 2) un compuesto de la fórmula



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, designado como la forma de cristal Talfa.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
	R1:Fenilo R2:OH R3:Fenilo R4:

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer el mismo compuesto Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, según el ejemplo 242 del folio 65; incluyendo su síntesis en la misma sal como bromuro.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.
Las reivindicaciones dependientes 3 – 6, 8 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 10 consiste en un método para la preparación de Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a partir de una solución del mismo en acetona.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Preparación del compuesto I a partir de una solución del mismo en acetona .	A una solución de bromoacetilbromuro en dietil éter a -40°C, se agrega gota a gota una solución de 3-aminoisoxazol y trietilamina en dietileter por 20 minutos con agitación constante. Se adiciona dietil éter y se continúa la agitación por 3 horas. Se filtra la solución, y ésta se lava con carbonato de sodio, ácido clorhídrico y salmuera. Se concentra la solución y se purifica a través de cromatografía de columna. Se disuelve el compuesto en cloroformo/acetonitrilo y se adiciona a una solución de ácido hidroxi difenil acético (R)- (1-aza-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)ester en cloroformo y la mezcla se calienta bajo atmósfera de argón por 4 horas. Se enfría la mezcla y se concentra. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se concentra por redisolución en acetona caliente y se enfría para obtener un precipitado que se debe filtrar.

Las características **esenciales** de la síntesis del compuesto Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, presentes en la reivindicación 10 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer la metodología completa de la síntesis para la obtención del compuesto, incluyendo la cristalización utilizando acetona. (Página 77 renglones 1 – 21).

En consecuencia, la reivindicación 10 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 11 consiste en un método para la preparación de Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a partir de una solución del mismo en una mezcla de metanol y etanol.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Preparación del compuesto I a partir de una solución del mismo en una mezcla de metanol y etanol.	A una solución de bromoacetilbromuro en dietil éter a -40°C, se agrega gota a gota una solución de 3-aminoisoxazol y trietilamina en dietileter por 20 minutos con agitación constante. Se adiciona dietil éter y se continúa la agitación por 3 horas. Se filtra la solución, y ésta se lava con carbonato de sodio, ácido clorhídrico y salmuera. Se concentra la solución y se purifica a través de cromatografía de columna. Se disuelve el compuesto en cloroformo/acetonitrilo y se adiciona a una solución de ácido hidroxí difenil acético (R)-(1-aza-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)éster en cloroformo y la mezcla se calienta bajo atmósfera de argón por 4 horas. Se enfría la mezcla y se concentra. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se concentra por redisolución en acetona caliente y se enfría para obtener un precipitado que se debe filtrar.

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office)¹ posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Sofía Papathoma² 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 del 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 al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

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)

1 http://www.pcb.ub.edu/centredepateints/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

2 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada.

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, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo 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 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 10, porque divulgan el procedimiento de obtención y cristalización del compuesto Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoyl-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

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

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el procedimiento de D1 consiste en emplear el solvente mezcla de metanol y etanol para la cristalización del compuesto.

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

No se demuestra un efecto diferente al que ya se conocía por el hecho de realizar la cristalización en otro solvente.

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

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el solvente empleado en D1 y en vez de utilizar acetona, se empleará una mezcla de metanol y etanol para realizar la cristalización del compuesto.

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

Sin embargo, la utilización de esa mezcla de solventes no aporta ninguna característica que aporte diferencias sustanciales en el compuesto y su actividad. El hecho de utilizar técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución da como resultado obvio diseñar una secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes, con el ánimo de

obtener los polimorfos de interés, empleando el fundamento teórico³ para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad, modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, entre otros, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos del polimorfo objeto de la reivindicación.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el uso de uno u otro solvente para realizar la cristalización, obteniendo el compuesto de la presente solicitud, es decir para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), y no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004096800	1, 3 – 6, 8	Novedad
D1	WO2004096800	10	Novedad
D1	WO2004096800	11	Nivel Inventivo

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 (60) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para sesenta (60) días y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
01 JUN. 2012

Elaborado por: Angela Susana Pardo González 
Revisado por: Consuelo Leguizamón 
Aprobado por: José Luis Salazar López

3 Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.