

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-196751- -4	FECHA: 2015-06-19 10:06:16
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 476 TRASTITULARSOLI	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

Asunto: Radicación: 14-196751- -4
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 476
Oficio: 6810
Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/CZ2013/000041				
Fecha de Presentación Internacional	14/03/2013				

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:	Radicado No. 14-196751-00000-0000	5/ Septiembre/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-196751-00000-0000	5/ Septiembre/2014
Dibujos:	Radicado No. 14-196751-00000-0000	5/ Septiembre/2014
Oposiciones:	Radicado No. 14-196751-00002-0000	Lafrancol 30/Diciembre/2014
Prioridad:	CZ PV 2012-190	16/Marzo/2012

2. Análisis de la Prioridad

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

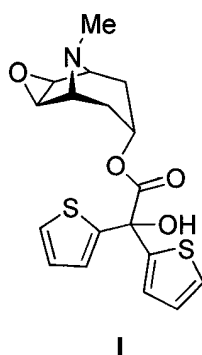
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-196751-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Un método para preparar el éster de escopina de di-(2-tienil) ácido glicólico, un intermedio en la síntesis de bromuro de tiotropio y su nueva forma”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de un método que para la preparación de bromuro de tiotropio con una mejor pureza.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para preparar el éster de escopina de la fórmula I,



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 451/10.

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

El uso de la reivindicación 13 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque define R como X o O-tert-butilo, O-metilo, N-pirrolidinil, N-morfolinil o N-imidazolil. Sin embargo, el compuesto de fórmula XIII utiliza los radicales R1 y R2. Se solicita hacer la aclaración correspondiente.

Las reivindicaciones 1 – 10 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “una base débil”, “un catalizador en un solvente orgánico inerte”, “aislamiento”, “cristalización”, “éteres alifáticos o cíclicos”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Debido a que el objeto reclamado corresponde a un proceso, se requiere definir las condiciones en las cuales se llevan a cabo cada una de las etapas, así como los solventes utilizados y reactivos, definidos por sus características técnicas esenciales.

Las reivindicaciones 11 y 12 no son claras porque reclaman la forma polimorfa del éster de escopina preparado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11. Sin embargo, la reivindicación 11 no hace referencia a un método sino a una forma polimorfa. Igualmente la reivindicación 12 hace referencia a la reivindicación 12.

Por otro lado, el método que da origen a las formas polimórficas de las reivindicaciones 11 y 12 corresponde únicamente al de la reivindicación 10. Asimismo, no se realiza una caracterización apropiada de dicha forma cristalina. Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado. En consecuencia se recomienda al solicitante hacer una correcta caracterización del cristal desde la reivindicación independiente.

Las reivindicación 11 y 12 caracteriza la forma cristalina indicando que puede tener 6 o 9 picos de refracción de rayos X. Esta caracterización es inapropiada ya que como se indicó anteriormente, la solicitante debe caracterizar cada polimorfo por sus propiedades fisicoquímicas, siendo la más aceptada el espectro de difracción de rayos X, y para cada cristal se debe presentar los picos de mayor intensidad, los cuales se consideran los más representativos. Es pertinente señalar que menos de diez picos del espectro de difracción de rayos X son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un compuesto dado. Esto es evidenciado por Bhattacharya¹ que provee un gráfico comparativo (Fig. 11) mediante el cual superpone los difractogramas XRPD de dos polimorfos de ibandronato sódico. A través de esto Bhattacharya *et al.*, demuestran que diferentes polimorfos de un compuesto dado pueden compartir incluso tres picos principales de XRPD. De acuerdo con Bhattacharya, alrededor de diez de los picos más fuertes del XRPD junto con sus tolerancias son necesarios para identificar una forma cristalina única.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° Un método para preparar el éster de escopina de la fórmula I: Reivindicaciones 1 – 9.

1. H.G. Brittain. "Polymorphism in Pharmaceutical Solids". Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009. Págs. 334 y 335.

2° Un método para recrystalizar el éster de escopina y la forma polimórfica obtenida mediante este método: Reivindicaciones 10 – 12.

No se guarda un concepto común inventivo porque la forma polimórfica corresponde a un estado sólido cristalino diferente al del compuesto obtenido a través de las reivindicaciones 1 – 9. Asimismo, la forma polimórfica reivindicada puede obtenerse a partir del éster, preparado a su vez por medio de cualquier método de síntesis conocido o que pueda desarrollarse.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafranco

1. Dice la opositora que la reivindicación 13 carece de claridad y concisión porque no especifica las condiciones en las cuales se lleva a cabo la preparación.
2. Señala la opositora que la reivindicación 13 hace referencia a usos lo cual no es aceptable en Colombia.
3. Frente a los polimorfos de las reivindicaciones 11 y 12, la opositora considera que después de una cristalización rutinaria, se deben realizar los respectivos análisis de identificación de la materia obtenida para garantizar la seguridad del producto de la síntesis y del proceso de formulación. Así, el experto medio en la materia sabría que luego de una nueva ruta sintética o de una recrystalización se realizarían determinaciones de la estructura del cristal y tal información no le otorga novedad o nivel inventivo ni al método de preparación ni a la forma cristalina. En este sentido, no hay evidencia de la existencia de efectos inesperados y sorprendentes logrados por el polimorfo reclamado.

Respuesta del Examinador Técnico

En relación con la reivindicación 13, este Despacho encuentra que no es patentable de acuerdo con el Art 14 de la D 486, como se menciona en el numeral 4 del presente Oficio.

Frente al objeto reclamado en las reivindicaciones 11 y 12, este Despacho encuentra que carece de nivel inventivo, como se muestra a continuación.

8. 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: marzo 16 de 2012, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011/015884	“Process to prepare scopine esters”	10/Febrero/2011
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”	2009

D1² divulga método para preparar ésteres de escopina (Pág. 15, línea 5 a Pág. 17, línea 10).

²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0418716A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=19910327&DB=&locale=en_EP)

[CC=EP&NR=0418716A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=19910327&DB=&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0418716A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=19910327&DB=&locale=en_EP)

D2³ enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

9 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Grupo Inventivo 2

La reivindicación 10 reclama el método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el producto aislado es cristalizado a partir de tolueno o acetonitrilo, o sus mezclas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el producto aislado es cristalizado a partir de tolueno o acetonitrilo, o sus mezclas.	Un método para preparar éster de escopina que comprende la cristalización con acetonitrilo (Pág. 15, línea 5 a Pág. 17, línea 10).

Las características esenciales del método de cristalización de la reivindicación 10 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un método para preparar éster de escopina que comprende la cristalización con acetonitrilo (Pág. 15, línea 5 a Pág. 17, línea 10).

En consecuencia, la reivindicación 10 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 2

La reivindicación 11 reclama una forma polimorfa del éster de escopina de la formula I preparado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, que presenta las siguientes reflexiones características en un registro de polvo de rayos X, medido utilizando radiación CuK α : 10.03; 12.00; 14.03; 16.53; 20.10; 26.24 +/- 2-teta.

La reivindicación 12 reclama una forma polimorfa del éster de escopina de la formula I preparado de acuerdo con la reivindicación 12, que presenta las siguientes reflexiones características adicionales del registro: 8.24; 13.09; 18.13; 18.94; 23.18; 24.27; 25.03; 26.92; 33.43 +/- 0.20 2Th.

3 <http://informahealthcare.com/isbn/9781420073225>

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una forma polimorfa del éster de escopina de la formula I preparado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, que presenta las siguientes reflexiones características en un registro de polvo de rayos X, medido utilizando radiación CuK α : 10.03; 12.00; 14.03; 16.53; 20.10; 26.24 +/- 2-teta.	Un método para preparar éster de escopina que comprende la cristalización con acetonitrilo (Pág. 15, línea 5 a Pág. 17, línea 10).	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2) Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)
Una forma polimorfa del éster de escopina de la formula I preparado de acuerdo con la reivindicación 12, que presenta las siguientes reflexiones características adicionales del registro: 8.24; 13.09; 18.13; 18.94; 23.18; 24.27; 25.03; 26.92; 33.43 +/- 0.20 2Th.		

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office⁴) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña un método para preparar éster de escopina que comprende la cristalización con acetonitrilo (Pág. 15, línea 5 a Pág. 17, línea 10).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la anterioridad no establece que el éster de escopina pueda encontrarse en forma cristalina no se especifican los parámetros del espectro de difracción de rayos X ni de TG/DTA.

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

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina del éster de escopina no se puede evidenciar según lo establecido en la descripción.

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

⁴ http://www.pcb.ub.edu/centredepateents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo identificar los polimorfos del éster de escopina conforme a las enseñanzas de D1?

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

De acuerdo con la información suministrada en la solicitud, no se puede evidenciar un efecto técnico asociado a la forma polimórfica del éster de escopina, de manera que es posible determinar alguna ventaja o superioridad de la forma cristalina reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto previamente divulgado en el estado de la técnica que da a conocer un éster de escopina recristalizado con acetonitrilo. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden únicamente al registro de polvo de rayos X de éster de escopina de la fórmula I, forma B (Fig. 1A) y no corresponde a una ventaja real al éster de escopina que ya era conocido.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3). Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son extremadamente interesantes para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte del desarrollo farmacotécnicos.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones básicos más comunes encabezando el listado las sales sódicas (Pág. 79 y 80). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas por la FDA es ampliamente conocido, al igual que la predominancia de la formación de sales sódicas⁵.

En consecuencia, la formación de de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en

5 Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

D2 (págs. 79 y 80), el cual divulga el catión sodio como farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica. Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos tóxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamenta de un solvatomorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual enseña un método para cristalizar éster de escopina a partir de acetonitrilo, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras posibles formas cristalinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser caracterizados por métodos cristalográficos, de espectroscopia vibracional (Pág. 318). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de un nuevo derivado cristalino envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de formar sales y polimorfos es una propiedad intrínseca de dicho compuesto; es decir, la identificación del cristal de la sal fosfato de esta no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas polimórficas del éster de escopina, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades o actividad.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del éster de escopina, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgada el espectro de difracción de rayos X reivindicado, se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo y formación de sales revelados en D2, al éster de escopina dado a conocer en D1, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina adicional para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión la forma polimorfa del éster de escopina de las reivindicaciones 11 y 12 carecen de nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011/015884	10 – 12	Novedad y Nivel inventivo
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	11 y 12	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 del día siguiente 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 de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2015-06-23

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo