

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72 - 35

BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com

E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611

,170

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00002435 00000035

Folios: 6

Fecha (AMD): 2005-02-14 17:06:12

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Trámite: 002
Evento: 001
Actuación: 444

Referencia : Expediente No. **00 – 002.435**
Asunto : Solicitud de patente para **"POLIMORFOS DE TELMISARTÁN, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO"**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Fecha de Solicitud : 18 de Enero de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 10799, notificado por fijación en lista el 25 de Noviembre de 2004.

2. Mediante el oficio número 10799 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las siguientes observaciones hechas por su Despacho sobre el examen de fondo de la presente solicitud de patente:

2.1. CLARIDAD: Su Despacho considera que el nuevo capítulo reivindicatorio introduce nueva materia para proteger en la reivindicación 3, donde reclama el polimorfo de forma A con contaminación del polimorfo B.

2.2. NOVEDAD: El documento D1 enseña específicamente el compuesto ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6- (1-metil bencil imidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil] bifenil-2-carboxílico (telmisartán), sin embargo no enseña sobre el análisis térmico por el método de calorimetría diferencial, lo cual no quiere decir que en ese momento no hayan obtenido las formas cristalinas que ahora se reivindican.

Además en el polimorfo del telmisartán la estructura molecular no cambia, con lo cual su actividad farmacológica como antagonista de la angiotensina II tampoco se ve modificada. En consecuencia, la molécula como tal no es nueva ni presenta un nuevo efecto farmacológico, así que su Despacho no reconoce la novedad de la solicitud.

2.3. NIVEL INVENTIVO: Su Despacho considera que al ser el polimorfismo una propiedad inherente de los compuestos, es obvio esperar que una molécula presente diferentes ordenamientos cristalinos. Asimismo, también sería obvio y predecible que tales sustancias presenten diferentes ordenamientos polimórficos al modificar las condiciones de recristalización. Por lo tanto, es evidente que al cambiar los solventes de recristalización se obtienen estructuras polimórficas diferentes que independientemente de los parámetros que se midan no proporcionarían una molécula diferente.

3. Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 10799 de la manera siguiente:

3.1. CLARIDAD: En cuanto a la materia incluida en la reivindicación 3 del nuevo capítulo reivindicatorio, me permito hacer notar que dicho objeto en efecto ha sido divulgado en la descripción de la solicitud. En la página 5 líneas 11 a 23 del capítulo descriptivo se menciona que "Una muestra tomada directamente después de la centrifugación y secada en el laboratorio en capa delgada en una estufa de secado de aire circulante muestra típicamente un contenido de 95-99% de la modificación cristalina B. Después de la centrifugación, el producto, dependiendo de la temperatura, el pH, la duración de permanencia y el contenido en agua, comienza, hacia el final del secado, a transformarse en parte en la modificación A. En el caso de tandas de funcionamiento se obtienen, por lo tanto, después del secado, relaciones de forma A a forma B, en el mejor de los casos de aproximadamente 10:90, pero también relaciones de 60:40". En consecuencia, todos los elementos de la reivindicación 3 han sido divulgados por la solicitud y no amplían de ninguna forma el alcance de la misma.

no está
✓

no existe
por
ninguna
parte

3.2. NOVEDAD: La formación del polimorfo B del telmisartán requiere un procedimiento técnico específico, el cual no se describe en el documento EP-A-502314 (D1). Tampoco se ha citado ningún documento que sugiera la existencia del polimorfo B. Adicionalmente, el polimorfo B tiende a convertirse en el polimorfo A si no se maneja apropiadamente. De esta forma, es muy improbable que el polimorfo B del telmisartán haya sido obtenido antes de la invención del solicitante, como sugiere el señor Examinador.

Además, aunque se trate de la misma molécula las propiedades fisicoquímicas de los dos polimorfos son esencialmente diferentes. En la descripción se enseña sobre la gran diferencia que existe entre los puntos de fusión de los polimorfos A y B. Mientras el polimorfo novedoso B funde a $183 \pm 2^\circ \text{C}$, el polimorfo A conocido a partir de D1 funde a $269 \pm 2^\circ \text{C}$ (Página 7, líneas 17-20 de la descripción). En el documento D1, en el ejemplo 9 se reporta que el punto de fusión del telmisartán es de $261\text{-}263^\circ \text{C}$, el cual corresponde principalmente al polimorfo A. La gran diferencia entre los puntos de fusión, prueban que diferentes polimorfos de un mismo compuesto no necesariamente muestran propiedades fisicoquímicas idénticas. En su lugar, contrario al comportamiento del polimorfo A, el polimorfo B no tiene virtualmente ninguna tendencia a cargarse electrostáticamente, por lo cual es fácil de filtrar por succión, centrifugar, lavar y secar, con la ventaja adicional de fluir libremente sin desmenuzarse, como se describe en la solicitud (Página 3, líneas 29-34).

De esta forma, el polimorfo B de la presente solicitud aunque corresponde a la misma molécula se encuentra en una forma cristalina que modifica radicalmente las propiedades fisicoquímicas del compuesto, tanto es así que entre un polimorfo y otro existe una diferencia de 86°C entre sus puntos de fusión, el cual no había sido divulgado en el estado del arte por lo cual la invención es novedosa.

Por otro lado, en efecto el documento D1 no hace referencia sobre los resultados de la técnica de calorimetría de barrido diferencial (CBD). Sin embargo, hay que tener en

cuenta que dicha técnica mide los cambios de energía de un sólido cuando éste sufre un cambio de fase, como por ejemplo cuando dicho sólido se funde, es decir que mide el punto de fusión. De esta forma, aunque no se utilizó esta técnica específica el documento D1 sí caracteriza al compuesto por su punto de fusión (261-263°C). Por lo tanto, la presente solicitud no caracteriza la sustancia por nuevos parámetros, sino que utiliza una técnica mejorada para medir el mismo parámetro (Punto de fusión) que resulta ser completamente diferente a lo divulgado por la anterioridad. Por lo tanto, el polimorfo B reivindicado por la presente solicitud es novedoso con respecto a las enseñanzas del estado del arte.

3.3. NIVEL INVENTIVO: Es de conocimiento general en las ciencias farmacéuticas que los sólidos suelen tener una o más formas cristalinas y/o amorfas, es decir que presentan polimorfismo. De la misma forma es conocido que las diferentes formas polimórficas se producen dependiendo de factores tales como la temperatura de almacenamiento, solvente de recristalización y la velocidad de enfriamiento del solvente (o de cristalización). Y parece que todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimórficas en donde el número de formas que encontradas depende del esfuerzo que se invierta buscándolas¹.

En este orden de ideas, las posibilidades de encontrar polimorfos son infinitas ya que por cada solvente y por cada temperatura que se pruebe podría encontrarse un polimorfo. Así no puede decirse que es obvio encontrar un polimorfo específico y estable, y que además tenga propiedades farmacéuticas mejoradas, lo cual representa un esfuerzo inventivo considerable.

Adicionalmente, en el oficio también se indica que los polimorfos poseen exactamente el mismo efecto farmacológico. Sin embargo, mi poderdante se encuentra respetuosamente en desacuerdo. La estructura polimórfica de un compuesto puede

¹ GENNARO, A R. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th Ed. Philadelphia College of Pharmacy and Science. 2000. pág 182.

influnciar significativamente la solubilidad de un compuesto, la cual es de gran importancia para su efecto farmacológico y su biodisponibilidad. También puede influenciar las propiedades tecnológicas del mismo, como se mencionó arriba, así se puede mejorar la compresibilidad del principio activo facilitando su formulación en formas farmacéuticas tales como tabletas.

Por las razones anteriormente expuestas, mi poderdante se encuentra totalmente en desacuerdo con la objeción sobre el nivel inventivo. Por el contrario, la producción del polimorfo B desconocido del telmisartán que aquí se reivindica debe verse como la provisión de un nuevo producto con propiedades que no habían podido ser predecibles ni obvias a partir del estado del arte representado por el documento EP-A-502314.

Finalmente, es necesario hacer notar también que los polimorfos objeto de la solicitud han sido considerados como patentables en la mayoría de jurisdicciones. Por esta razón las solicitudes correspondientes a la presente solicitud han sido otorgadas en varios países, por ejemplo la EP-1144386-B1, US 6358986 y AU 765081. De esta forma, y aunque cada país tiene la autonomía de otorgar el derecho de patente, dichas patentes otorgadas son prueba de la patentabilidad de la invención. *en esos países.*

En conclusión, el objeto de la presente invención presenta características fisicoquímicas que lo hacen completamente diferente a lo divulgado en el estado del arte, es decir es novedoso, y adicionalmente el documento citado no sugiere sobre la existencia de un polimorfo del telmisartán, ni tampoco guiaría a una persona versada en el arte a elegir entre la pluralidad de condiciones de recristalización las condiciones específicas para obtener el polimorfo B, que además presenta entre otros el beneficio tecnológico sorprendente de no cargarse electrostáticamente, por lo cual la solicitud también alcanza el nivel inventivo.

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

Bogotá, 14 FEB 2005
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929


XCOLO 13736-805-021-7
COLO 10903-801-026-9
PRP/PRP/ID-000415/WPC13736

138
134

2005-10-26
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.00-2435

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/415, 31/19

Concepto Técnico No.

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:

Documentos estudiados:

- Capítulo descriptivo folios 02 a 11;
- capítulo reivindicatorio folios 64 y 65;
- Solicitud de la cual se reivindica prioridad junto con su traducción, folios 23 a 50;
- 1° examen de forma folio 58 y 59;
- Respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 61 a 63;
- solicitud del examen de patentabilidad, folios 71 y 72.

Objeto de invención:

El título de la invención es "POLIMORFOS DE TELMISARTAN, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO"

El objeto de la presente solicitud se refiere a polimorfo de telmisartan y composiciones que lo contienen; este compuesto se conoce y se conoce también sus efectos terapéuticos como antagonista de la angiotensina II.

Claridad de la solicitud:

En el nuevo capítulo reivindicatorio enviado como respuesta al primer examen 1° examen forma se introduce materia para reclamar el polimorfo de forma A, con contaminación de polimorfo B, en la reivindicación 3, y no es real como se afirma en el memorial que esta enteramente sustentado en la descripción, no aparece tal y como esta reivindicado, no aparece ninguno de cantidades estipuladas tal cual en

dicha reivindicación, ni siquiera esta sugerido, por lo tanto se reitera que es materia introducida.

Determinación del estado de la técnica:

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 19 de enero de 1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

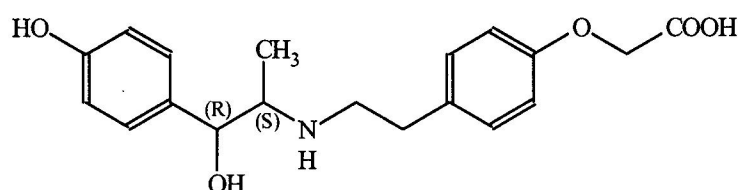
Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Consultadas la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró el siguiente documento, anteriores a la fecha de la prioridad invocada

Item	Documento	Fecha de publicación	Título
D1	EP 0502314	09-sep-92	Benzimidazole, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Evaluación de Novedad:

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos citados en el punto anterior y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se determino que el compuesto de la solicitud en estudio basa su novedad en el reporte del análisis térmico utilizando un método de calorimetría de barrido diferencia, para una forma de agrupación, de una molécula conocida el telmisartan, 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico.



1 1
X
-La anterioridad D1 enseña específicamente el compuesto compuesto ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)benzimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico, en el ejemplo D, o sea la molécula como tal no es nueva, tampoco es nuevo que tenga actividad como antagonista de la angiotensina II, lo que es nuevo es el reporte de los datos del análisis térmico por calorimetría de barrido diferencial, o sea, la novedad no esta en la molécula como tal y, además, se conocen otras formas de cristalización, tampoco es nuevo que tenga actividad antagonista de angiotensina II. En esta anterioridad no se reporta el análisis térmico indicado, para el hábito cristalino del telmisartan, pero por ello no indica que jamás se hayan obtenido en forma de agrupaciones cristalinas.

En cualquier polimorfo la estructura química molecular original no cambia, sino que presenta una acomodación diversa de su unidad repetitiva en el espacio, que le confiere una forma cristalina diferente. De allí que cuando se habla de polimorfos de una molécula solo se enumeran por formas A, B etc., Nunca un polimorfo se designa con un nuevo nombre químico, puesto que se trata de la sustancia conocida, y además el cristal nunca produce el efecto farmacológico, lo hace la molécula individual. Por demás las formas cristalinas son intrínsecas a cada sustancia específica y no existen reglas que permitan predecir las formas cristalinas o polimorfos de una sustancia, por el contrario las formas o hábitos cristalinos crecen en agregados dependiendo, del solvente, la presión y temperatura ya que se dan espontáneamente, por el mero hecho de cambiar cualquiera de los parámetros antes enunciados. Un compuesto puede producir cristales con diferentes morfologías (hábitos) sin cambiar la estructura cristalina, por crecimiento diferencial en desiguales direcciones.

De otra parte los polimorfos al disolverse o pasar al estado gaseoso, quedan moléculas individuales que tienen exactamente las mismas propiedades químicas, físicas y farmacológicas, porque un polimorfo no son moléculas diferentes y la forma de ser efectiva o de actuar a nivel del organismo es como molécula individual, sobre los receptores, jamás las formas de agrupación.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:
"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."

141
139

El documento D1 enseña el compuesto ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)benzimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico, o sea, la molécula como tal ya es conocida al igual que sus sales , además, se conocen otras formas de cristalización, tampoco es nuevo que se haya descubierto que tenga actividad como antagonista de angiotensina II. El polimorfismo es una propiedad inherente a las moléculas, tienen la capacidad intrínseca de manifestarse en diferentes ordenamientos cristalinos, por tal razón es predecible y obvia la posibilidad que tales sustancias se manifiesten en ordenamientos polimorfitos ya que se da espontáneamente el fenómeno, con solo una recrystalizacion en diferentes solventes en los que se solubilise, de acuerdo con de la temperatura y velocidad de evaporación de los solventes usados en dicha recrystalización, por demás el que se obtenga determinados resultados, para cualquiera de los parámetros medidos y con los métodos usados en sus mediciones; eso no indica que las moléculas cambian en las recrystalizaciones, por lo tanto es obvio que al cambiar los solventes en una recrystalización se obtiene ordenamientos cristalinos diferentes de las sustancias, lo que realmente sería un resultado inesperado, sería que al probar diferentes solventes en las recrystalizaciones con velocidades de secado diferentes, se obtuvieran los mismos hábitos cristalinos. Por lo tanto se considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Como consecuencia de todo lo expuesto anteriormente, la solicitud no cumple con el requisito de novedad, por lo tanto se recomienda **negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 11, folios 64 y 65.

Bogotá, D. C., 26 de octubre de 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 1732	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
-------------------------------------	---	---