

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00021-0000

Fecha: 2010-05-13 14:25:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	033095
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	

NO 06433

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/JP02/09858
Fecha de Presentación Internal. 25-09-2002

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 215 a 357 (como se radicó inicialmente)
Folios 581 a 694 (modificación).

Reivindicaciones: Folios 358 a 395 (como se radicó inicialmente)
Folios 728 a 736 (modificación).
Folios 773 a 791 (modificación)
Folios 833 a 841 (modificación)

Dibujos: Folios 397 a 427 (como se radicó inicialmente)

Oposiciones: Folios 486 a 499
MAPRIMED S.A.

Prioridad: Folio: 1
Fecha: 25-09-2001; país y número: JP 2001-290645.
Fecha: 14-11-2001; país y número: JP 2001-348276.
Fecha: 27-03-2002; país y número: CA 2379005.

Respuesta del solicitante: Folios: 792 a 796.

2. Divisionales no aceptadas

El solicitante en su respuesta al requerimiento proferido por este despacho mediante oficio N° 7229 (folios 802-810), presenta un capítulo reivindicatorio modificado y una solicitud divisional. Conforme al artículo N° 36 de la decisión 486/2000, el solicitante puede en cualquier momento dividir su solicitud, o la oficina requerir al solicitante para que lo haga si esta no cumpliera con el requisito de unidad de invención.

En el oficio 7229 en la evaluación de las reivindicaciones, no se sugiere que la materia reclamada no posea unidad de invención. El pliego reivindicatorio contenido en los folios 833 a 841 y radicada en fecha 2009-11-12, corresponde a un único concepto común inventivo. Adicionalmente al revisar la división allegada por el solicitante se observa que la materia objeto de reclamación en dicha división (folios 1001 a 1003) se encuentra comprendida en el pliego reivindicatorio modificado de la solicitud original, esencialmente corresponde a la materia reclamada en las reivindicaciones 50 y sucesivas (folios 840 a 841), no existiendo en consecuencia una división real de la materia. Por lo anterior, no se acepta la solicitud divisional y se procede a estudiar el capítulo reivindicatorio modificado (folios 833 a 841). Del mismo modo, si el solicitante persiste en presentar una solicitud divisional, se le recomienda que el objeto de la misma corresponda a una verdadera división de materia no estando comprendida en la reclamación correspondiente a la solicitud original.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA" (folios 1 y 581).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una forma polimórfica de aripiprazol.

Reivindicaciones 1, 4: Hidrato A de aripiprazol.

Reivindicación 2-3: Proceso para la preparación del hidrato A.

Reivindicaciones 5-7, 14, 22-23: Los cristales B de aripiprazol.

Reivindicaciones 8 -13: Un proceso para la preparación del cristal B.

Reivindicaciones 15-17, 24-32: Composiciones farmacéuticas que contienen el cristal B y proceso para prepararlas.

Reivindicaciones 33-36: Los cristales C-F de aripiprazol.

Reivindicaciones 37-40: Un proceso para preparar cristales C-F.

Reivindicación 41, 52-54, 57-58: Una preparación farmacéutica.

Reivindicaciones 42-51, 55-56: un proceso para preparar la composición.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de cristales de aripiprazol anhidroso con baja higroscopicidad que faciliten su manipulación y tengan buena biodisponibilidad.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de aripiprazol que posee baja higroscopicidad, una estabilidad mejorada, una solubilidad apropiada y una biodisponibilidad adecuada.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61P25/18; C07D215/227; C07D215/22.

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 utiliza la expresión "aproximadamente", la cual es ambigua y le resta concisión a la solicitud.

Las reivindicaciones 5, 6, 22 caracterizan los cristales B por su estabilidad en almacenamiento, y por su higroscopicidad. La estabilidad y el valor de higroscopicidad no se consideran características técnicas de una sustancia.

La reivindicación 14 caracteriza los cristales de aripiprazol B por su proceso de obtención. Un cristal debe caracterizarse por lo menos con las intensidades de los haces difractados y sus correspondientes valores 2θ , y los valores característicos en la curva endotérmica.

Las reivindicaciones 31, 32, 52-54, 57 y 58 caracterizan una preparación farmacéutica por su perfil de liberación. Una composición se caracteriza por las sustancias que la conforman y la proporción de estas dentro de la composición. En consecuencia el perfil de liberación no se considera una característica técnica de la preparación.

Las reivindicaciones 50 y 55 hablan de dimensionar los gránulos. No es claro para este despacho a qué se refiere el solicitante con dicha dimensionar y en qué consiste dicha actividad.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 25-09-2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1		The fourth Japan-Korea symposium on separation technology: "Study on Crystal Transformation of aripiprazol"	8-10-1996
D2	EP 367141	Carbostyryl derivatives	09-05-1990
D3		Jose Helman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, S.A. paginas 1142 y 1165	11-1982
D4		FARMACIA PRACTICA REMINGTON 17ª Edición EDIT. MEDICA PANAMERICANA CAP 76 PREFORMULACION Polimorfismo (Páginas 1912-1920).	1987.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta en los folios 843 a 851 el mismo pliego de reivindicaciones que entregó en los folios 833 a 841. Este despacho encuentra

que no existe diferencia entre los dos capítulos reivindicatorios y decide estudiar los contenidos en los folios 833 a 841.

1. Argumenta el solicitante que una sustancia si puede ser definida por su higroscopicidad ya que el método de prueba se divulga en la descripción, la higroscopicidad es siempre la misma, constituye la misma clase de datos que los datos NMR o las difracciones de rayos X. Los valores de higroscopicidad son inherentes en los cristales de aripiprazol. De otra parte los cristales de aripiprazol anhidroso son higroscópicos y tienden a ser hidrato.

Esta oficina se permite aclararle al solicitante que una reivindicación de producto se debe clasificar por su estructura y elementos o por su fórmula química. No se permiten la caracterización de un compuesto químico solamente por sus parámetros a menos que la invención no se pueda definir de otra manera, el cual no es el caso de la presente solicitud.

2. En cuanto a la novedad y nivel inventivo del hidrato A de aripiprazol el solicitante presenta datos de difracción de rayos X de tipo III, e indica que las intensidades de los picos cerca de $2\theta = 27.5^\circ$ y la muestra A son variados. Creemos que las variaciones están dentro del alcance del rango del error. Los datos de rayos X de Hidrato de Aripiprazol preparados por Maprimed S.A, no muestran el pico característico en cerca de $2\theta = 27.5^\circ$ como en la figura 3 de la presente solicitud (Hidrato de aripiprazol A)

Además, los datos TG/DTA de hidrato de aripiprazol preparados por Maprimed S.A no tienen el pico característico entre 124 y 125°C que es característico para el tipo 3 en D1 al igual que la fig. 1 de la presente solicitud (Hidrato A de aripiprazol). Además el hidrato de aripiprazol de la presente solicitud tiene un tamaño promedio de partícula entre 20 y $25\ \mu\text{m}$. Consideramos que el hidrato de aripiprazol preparado por Maprimed S.A es Hidrato A de aripiprazol, y no el hidrato convencional tipo III. Por lo tanto, el hidrato A de aripiprazol es novedoso.

Con respecto a los anteriores argumentos este despacho establece que D1 divulga la existencia de diferentes formas cristalinas de aripiprazol las cuales pueden obtenerse con metodologías conocidas por el experto en la materia. Además, la presente solicitud posee una oposición donde se objeta la novedad del hidrato de aripiprazol A, y del polimorfo B, dicha oposición enseña documentos y espectros de difracción de rayos X de los compuestos reclamados y de los divulgados por D1, la conclusión del estudio realizada por la Comisión Nacional de energía Atómica de la República de Argentina concluye que el difractograma correspondiente a la figura 3(c), tipo 3 de D1 corresponde al polimorfo hidrato A de la presente solicitud. Esta oficina al comparar la transparencia 3 ampliada (folio 558) proporcionada por el opositor, con respecto al difractograma de la figura 3 (folio 399) de la presente solicitud encuentra que estos difractogramas presentan marcadas similitudes especialmente en $2\theta = 12.5, 15, 22.5, \text{ y } 25$, en consecuencia existe una amplio porcentaje de suposición en los espectros de difracción encontrándose gran similitud en los mismos. Sin embargo, como no se tiene un difractograma mas detallado del cristal divulgado por D1, este despacho ha decidido retirar la afectación por novedad pero mantiene la objeción frente al nivel inventivo de la solicitud.

3. En cuanto al nivel inventivo indica el solicitante que el hidrato de aripiprazol A es útil como un intermediario para obtener cristales

novedosos y estables de aripiprazol anhidroso B. El método que usa el hidrato A de aripiprazol es un método que industrial y establemente produce los cristales de aripiprazol anhidroso B para la preparación farmacéutica sólida. Poder obtener cristales novedosos y estables, indica que es posible proveer de manera estable un fármaco que sea útil para una sociedad. Para una persona versada en la técnica no sería fácil concebir la presente invención, por lo cual esta tiene nivel inventivo.

Esta oficina no encuentra relevantes los argumentos del solicitante ya que el uso farmacotécnico que se le da a los cristales de aripiprazol no le otorgan nivel inventivo al método mediante el cual se obtiene dicho cristal. Como ya se discutió en la evaluación de nivel inventivo D3 y D4 divulgan métodos de obtención de polimorfos entre los que se encuentran el poner la sustancia bajo condiciones de temperatura que correspondan al intervalo de estabilidad de la forma deseada. El que una sustancia no se pegue a la fresa durante la manufactura es una propiedad de la sustancia y esto no le otorga nivel inventivo al proceso de elaboración del cristal.

4. En cuanto al nivel inventivo de los cristales de aripiprazol anhidroso B a F el solicitante hace la misma aseveración en respuesta al oficio 7229 y presenta ejemplos adicionales (folios 855 a 856) de los que concluye que los cristales anhidrosos convencionales de aripiprazol son higroscópicos con buena reproducibilidad según la tabla 1. Lo que pretende la presente solicitud es proveer los cristales B de aripiprazol anhidroso novedosos de baja higroscopicidad.

Esta oficina ratifica la falta de nivel inventivo de las formas cristalinas que se pretenden proteger en la presente solicitud ya que estas no corresponden a una nueva composición de materia, sino simplemente a un ordenamiento o configuración tridimensional en el estado sólido de una molécula ya conocida previamente en el estado de la técnica. Estas formas cristalinas hidrato A, y cristales B a F, solo corresponden a una nueva presentación o configuración a nivel tridimensional de la molécula aripiprazol, molécula conocida en el estado de la técnica. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la presente forma cristalina no ofrece ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto al aripiprazol ya conocido, es decir, las nuevas formas cristalinas objeto de la presente invención no modifican ó aumentan la actividad como agente antipsicótico. El fenómeno del poliformismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas, ya que al parecer todos los materiales (orgánicos e inorgánicos) existen en varias formas polimórficas, por tanto, el conocimiento previo diversos estados cristalinos de la molécula de aripiprazol, constituye una motivación para investigar de cristales adicionales (polimorfos), que conlleven al descubrimiento de configuraciones espaciales con otras propiedades. Se aclara al solicitante que la exigencia de Nivel Inventivo, presupone que la invención no represente un paso cualitativo en relación con la técnica existente y además de ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, en un marco de diseño racional de cristales, el inventor planearía la configuración espacial final del cristal, esto es, el ordenamiento tridimensional de las moléculas, por el contrario, en la obtención de una forma cristalina como la de la presente solicitud, el investigador no controla ni es consciente del resultado final, sino que simplemente dispone diferentes condiciones del medio, esperando que el compuesto cristalice en una forma adecuada y ventajosa frente a las formas cristalinas anteriormente caracterizadas. Por lo tanto la generación de formas cristalinas no es resultado de una actividad creativa como lo cual es requisito para una invención.

5. Los datos de espectro de rayos X de aripiprazol en D1 y los datos de rayos X de la presente invención son muy similares. Las diferencias son características con respecto a las higroscopicidades. Los cristales de aripiprazol anhidroso B pueden mantener C_{max} lo que constituyen un paso novedoso e inventivo. Agrega el solicitante que los cristales de D1 y D2 son altamente higroscópicos y tienden a ser un hidrato. La presente invención permite obtener un aripiprazol que tenga baja higroscopicidad que no tienda a ser una forma de hidrato. Presenta el solicitante una prueba con aripiprazol en un paciente que tiene subacidez gástrica (folio 858 a 859) y estudios de estabilidad de los ejemplos a, b y c. Concluye el solicitante que la biodisponibilidad de los voluntarios con anacidez gástrica o con subacidez gástrica a quienes se les administró la muestra II, se disminuyó en comparación con la biodisponibilidad de los voluntarios a quienes se les administró la muestra I y que los cristales de aripiprazol en D1 y D2 son diferentes a los cristales anhidrosos B a F de la presente invención. Los polimorfos de cristales de la presente solicitud tienen diferencias significativas con respecto a biodisponibilidad.

Esta oficina encuentra contradictorios los argumentos expuestos por el solicitante ya que afirma que el hidrato de aripiprazol presenta problemas de disolución y posee una deficiente absorción, sin embargo uno de los compuestos reclamados en la presente solicitud corresponde a un hidrato denominado "A", que de acuerdo a lo anterior no tendría ninguna ventaja frente a lo conocido en el estado de la técnica ya que tendría deficiencias en disolución y en biodisponibilidad. Del mismo modo, la tasa de disolución es una propiedad física de un producto que se determina mediante procedimientos rutinarios conocidos por el experto en la materia, establecer que una sustancia tiene una mejor tasa de disolución que otra no le otorga nivel inventivo a dicho compuesto ya que es una característica intrínseca del mismo.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 78-81) el cual enseña cristales de la aripiprazol, que es un agente antipsicótico útil en el tratamiento de la esquizofrenia.

La diferencia con D1 es que en esta solicitud se presentan bandas características de los cristales reclamados que no pueden identificarse claramente en los espectros de difracción de rayos X de las anterioridades. Y adicionalmente se argumenta que el hidrato A y los cristales B a F presentan menor higroscopicidad. Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la forma cristalina reivindicada; puesto que el conocimiento previo (D1) de diversos estados cristalinos de la molécula de aripiprazol, constituye una motivación para investigar cristales adicionales (polimorfos), que conlleven otras configuraciones espaciales con diferentes propiedades físicas tales como variaciones en la higroscopicidad. Adicionalmente, estas formas cristalinas siguen siendo útiles como medicamentos antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia.

El problema técnico objetivo planteado en esta solicitud es la necesidad de una nueva modificación cristalina de aripiprazol, con baja higroscopicidad que faciliten su manipulación y tengan buena biodisponibilidad.

D4 divulga, que la obtención y caracterización de polimorfos es una labor rutinaria en el desarrollo y preformulación de preparados farmacéuticos (pág. 1913 col. 2) en donde la variación por ejemplo del disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc, permiten obtener diferentes formas cristalinas de una misma molécula (pág. 1916) con propiedades físicas y fisicoquímicas diferentes que modifican el desempeño de los compuestos (pág. 1913)

Es claro que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto aripiprazol con menor higroscopicidad, que se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene conocimiento, de acuerdo con la materia técnica del documento D1 que ya enseñaba al momento de presentación de la solicitud en estudio la capacidad de cristalizar en diversas formas. En este sentido, no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada con relación al develamiento de nuevos estados cristalinos de la molécula, puesto que dichos estados cristalinos no establecen una nueva estructura molecular, sino que corresponden a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos y definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X, espectro IR y su punto de fusión.

El experto en la materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1 y D4) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo aplicar los conocimientos básicos de polimorfismo de D4 a la forma cristalina de la molécula de aripiprazol divulgada en D1 con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada. Por lo tanto, la nueva forma cristalina obtenida es una alternativa a la forma cristalina ya conocida porque esta sigue siendo útil como antipsicótico.

De acuerdo con lo anterior, la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1,4-7, 14, 22-23, 33-36 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen las formas cristalinas de las reivindicaciones 15-17, 24-32, 41, 52-54, 57-58, y los procesos para obtenerlas de las reivindicaciones 42-51 y 55-56 no son inventivas porque el componente que lo caracteriza no es inventivo.

D3 y D4, enseñan métodos de obtención de polimorfos, que se fundamentan en el calentamiento de los cristales para la obtención de nuevas formas (página 1142 de D3 y 1915 de D4), por lo tanto, la obtención de nuevas formas polimórficas mediante calentamiento ya era conocida en el estado de la técnica, así los procesos de las reivindicaciones 2-3, 8-13 y 37-40 carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	The fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol"	1-58	Nivel inventivo
D2	EP 367141	1-58	Nivel inventivo
D3	Jose Helman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental, S.A.	2-3, 8-13 y 37-40	Nivel inventivo
D4	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON 17ª Edición EDIT. MEDICA PANAMERICANA CAP 76 PREFORMULACION Polimorfismo (Páginas 1912-1920).	2-3, 8-13 y 37-40	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 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.

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.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

14 MAYO 2010

CONCEPTO TECNICO
No. 618

EXAMINADOR TECNICO
Código No.202073