

OLARTEMOURÉ

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

D. _____
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095157- -00009-0000

Fecha: 2013-06-05 16:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente No. 11-095.157

Solicitud de patente de invención titulada: “CLORHIDRATO DE N-((1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO”

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE LLC

Nuestra Ref.: P2011/000144

RESPUESTA AL OFICIO No. 295, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 004

DE FECHA 22 DE ENERO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución 5540 del 23 de febrero de 2013, mediante la cual se suspendieron los términos en 2 días, el 26 y 27 de marzo de 2013, en los siguientes términos:

1. a- La Examinadora solicita que en el título sea reemplazado el término “hidrocloruro” por el término correcto “clorhidrato”.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“CLORHIDRATO DE N-{(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO”

2. a- La Examinadora argumenta que la patente WO2008/098104 (D1) y el documento “Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory consideration”¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora señala que D1 divulga compuestos heterocíclicos carboxamida, entre los que se encuentra el compuesto N-{(1S)-2-AMINO-1-[3-(FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA, activos como inhibidores de AKT, donde la única diferencia entre la presente invención y D1 es que este documento no revela sus formas cristalinas.

Además, la Examinadora señala que en el Capítulo Descriptivo no se evidencian datos que demuestren mayor estabilidad de la sal cristalina que se reclama en comparación con la sal del arte previo. La Examinadora incluso señala que a partir de D1, se demuestra que era conocida la formación de polimorfos para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto.

En cuanto a D2, la Examinadora señala que tal documento enseña técnicas de cristalización y métodos de rutina para la detección de polimorfismo por cristalización empleando diferentes solventes y condiciones. Asimismo, se conoce que las formas amorfas son menos estables que las formas cristalinas.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia lograría fácilmente el cristal aquí reclamado, combinando las enseñanzas de D1 y D2. Por esto, los compuestos cristalinos son obvios para la persona medianamente versada en la materia.

Finalmente, en vista de la ausencia de resultados en el Capítulo Descriptivo, la Examinadora sostiene que la presente invención no presenta mejoras ni resultados inesperados en comparación con la forma cristalina previa descrita en D1.

¹ Byrn *et al.*: " Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory consideration ", Pharmaceutical Research, vol. 12, no. 7, 1 July 1995, pages 945-954.

b- i) Con respecto a la invención reclamada, me permito resaltar en primer lugar que ésta corresponde a una forma cristalina particular del clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[3-(fluorofenil) metil] etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, además caracterizada por el patrón de difracción en polvo de rayos X indicado en las Reivindicaciones 4 a 6, activa como inhibidor AKT particularmente en el tratamiento de cáncer y artritis.

ii) Ahora bien, con respecto al arte previo citado por la Examinadora, en primer lugar es importante señalar que:

- D1 se relaciona con compuestos heterocíclicos de carboxamida que son inhibidores de la actividad de una o más de las isoformas de la quinasa serina/treonina, AKT;
- en D1 se divulgan más de **doscientos (200) compuestos**, entre los cuales se encuentra el Ejemplo 96, el cual corresponde a una forma amorfa del compuesto aquí reclamado;
- D2 es una revisión general y teórica de la caracterización de los sólidos farmacéuticos. Este documento enseña claramente en sus párrafos iniciales que “las estructuras medicamentosas sólidas muestran una amplia y en gran medida **impredecible** variedad de propiedades del estado sólido”.

De acuerdo a lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en D1 las enseñanzas, o por lo menos una sugerencia, que lo llevara a desarrollar la Forma polimórfica específica de la presente invención, dado que dicho documento se refiere a la forma amorfa de un sinnúmero de posibles compuestos (200 compuestos).

En D1, no hay sugerencia que motive a una persona medianamente versada en la materia a escoger de entre 200 compuestos, en particular el compuesto del Ejemplo 96, para desarrollar formas cristalinas específicas. Incluso, aún si dicha persona hubiera escogido el Ejemplo 96, es imposible predecir que a partir de dicho compuesto se podría obtener una forma cristalina funcional.

Con respecto a D2, es cierto que el control del polimorfismo provee ventajas en el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, una simple sugerencia a la investigación de una o más formas cristalinas no necesariamente vuelve evidente una forma polimórfica desarrollada, particularmente si esta forma exhibe ventajas sobre otras formas. Así entonces, D2 es simplemente una referencia

general y teórica, que hace una revisión sobre los polimorfos y la cristalización, entre otros. Sin embargo, D2 no se refiere, divulga o sugiere específicamente que el clorhidrato de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, pudiera presentar la Forma cristalina tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio.

De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia tan específica objeto de solicitudes de patente que reclaman polimorfos, resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención.

De nuevo, a lo sumo, la persona medianamente versada en la materia podría intentar aplicar muchas de las condiciones y solventes que se mencionan en la literatura (D2) a alguna de las tantas sales posibles de un compuesto, pero nunca tendría la certeza de que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, ni mucho menos cuál, o prever sus propiedades y ventajas o desventajas.

iii) Aprovecho esta oportunidad para manifestar nuestro desacuerdo frente a que los polimorfos son un simple descubrimiento de nuevas formas de una sustancia conocida.

La Forma reivindicada en la presente solicitud es un producto nuevo, y los cristales no son una propiedad inherente del compuesto ya conocido. Sin lugar a dudas, las técnicas de análisis no puede predecir si existen polimorfos, si es que existen; o si son separables, estables; y menos aún sus características fisicoquímicas o biológicas precisas.

Los argumentos que sostienen que los materiales polimórficos son simplemente el resultado de tareas superficiales y rutinarias, son completamente inaceptables, ya que estas declaraciones son afirmaciones que indican que las formas polimórficas son materia no patentable *per se*. Por el contrario, la forma cristalina de la presente invención es un producto nuevo e inventivo, dado que la intervención humana y la creatividad fueron necesarias con el fin de producirla. Además, el arte previo no hace obvios los pasos y condiciones necesarios para obtenerla o lograr sus beneficios específicos.

iv) Adicionalmente, me permito resaltar respetuosamente que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues

claramente es posible, toda vez que la forma polimórfica reivindicada existe. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo inoperante el sistema de patentes.

En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay otras formas físicas, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente, si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.

El criterio de evaluación no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación son comunes u obvias, sino más bien si el polimorfo específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado a partir de las enseñanzas del arte previo. A lo sumo, la persona medianamente versada en la materia podría encontrar en la técnica anterior una invitación a probar y usar herramientas conocidas en la técnica para investigar la existencia de polimorfos potenciales que puedan mostrar propiedades mejoradas.

v) Ahora bien, con el ánimo de brindar mayor evidencia sobre el nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los siguientes argumentos técnicos, los cuales de manera clara y contundente evidencian los efectos sorprendentes e inesperados que presenta el polimorfo aquí reclamado:

En primer lugar, la Forma cristalina de la sal de clorhidrato de la presente invención, presenta **menor higroscopicidad y estabilidad mejorada**. Estas propiedades ventajosas no se podrían haber predicho a la fecha de prioridad de la presente solicitud.

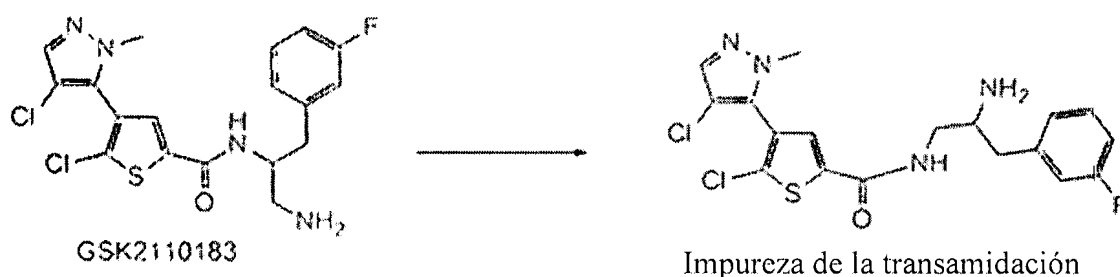
A. En particular, el Capítulo Descriptivo, Ejemplo 6, muestra los resultados de la higroscopicidad de la Forma cristalina aquí reclamada en comparación con la forma amorfa de D1. Además, los ANEXOS 1 y 2 adjuntos al presente memorial presentan los resultados del estudio de estabilidad de la forma cristalina aquí reclamada, con respecto a la sal de fumarato y a la base libre (forma amorfa).

En el Ejemplo 6 se demuestra que el compuesto cristalino de la presente invención tiene un bajo nivel de higroscopicidad, **menor que 1% en peso**, comparado con la forma amorfa la cual exhibe **más del 18% en peso de humedad**, lo cual indica un alto nivel de higroscopicidad.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

B. De otra parte, en cuanto al análisis de estabilidad, se eligió estudiar a modo de comparación la sal cristalina de fumarato. Después de trabajar con el fumarato se observó que el compuesto se sometió a transamidación, tal como se presenta a continuación:



Se encontró que la cantidad de reordenamiento fue inaceptable para otras sales que fueron probadas. No obstante, el clorhidrato cristalino sí fue lo suficientemente estable como para ser desarrollado.

Así las cosas se puede afirmar que si el reordenamiento indeseable ocurrió con una forma de la sal, podría esperarse que sucediera con otras o todas las demás formas. Por lo tanto, para una persona medianamente versada en la materia no es posible predecir si podría ser encontrada una sal cristalina estable, que no se sometiera a la transamidación y fuera adecuada para el desarrollo de fármacos.

En el ANEXO 1 se observan los datos comparativos entre la estabilidad de la sal cristalina de clorhidrato y la sal de fumarato en metanol, encontrándose que la sal cristalina de clorhidrato fue notablemente estable comparada con la sal de fumarato que presentó inestabilidad.

De manera similar, en el ANEXO 2 también se observan los datos comparativos de estabilidad, pero esta vez se consideró también el comportamiento de la base libre, encontrándose que la sal cristalina de clorhidrato es estable comparada con la sal de fumarato y la base libre, las cuales presentaron inestabilidad.

En resumen, teniendo en cuenta los datos presentados, tanto en el Capítulo Descriptivo, como en el presente memorial, la Forma cristalina de la presente solicitud es más estable y menos higroscópica que la forma amorfa de D1, además de ser más estable que la sal de fumarato.

C. Dado lo anterior, la Forma cristalina de la presente invención provee ventajas sobre el compuesto amorfo, ya que se formula más fácilmente en formas de dosificación

farmacéuticas, particularmente comprimidos, y presenta una estabilidad química mejorada. La forma cristalina aquí reclamada es una forma anhidra no higroscópica que exhibe buena solubilidad en medios biorrelevantes, mientras que la forma amorfa es altamente higroscópica e inestable.

Evidentemente, los resultados presentados demuestran de forma incuestionable las ventajas de la Forma cristalina de la sal de clorhidrato, que resultan impredecibles a partir de arte previo citado y están en concordancia con las disposiciones indicadas en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, en las cuales establece que *“si hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física adicional de un compuesto conocido o de modificar un polimorfo conocido para lograr un polimorfo con propiedades diferentes o mejoradas pero predecibles con fundamento en el estado de la técnica, entonces la invención es obvia, porque no habría esfuerzo inventivo. Pero, si el polimorfo reivindicado tiene un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo”*² (mi subrayado, mi negrilla).

En el presente caso, se demostró que la forma cristalina de la presente invención presenta efectos inesperados con respecto al arte previo, por lo que a la luz de los lineamientos de la SIC, la presente invención reviste nivel inventivo.

3. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, Marruecos, Nueva Zelanda y Singapur.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.4.7. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

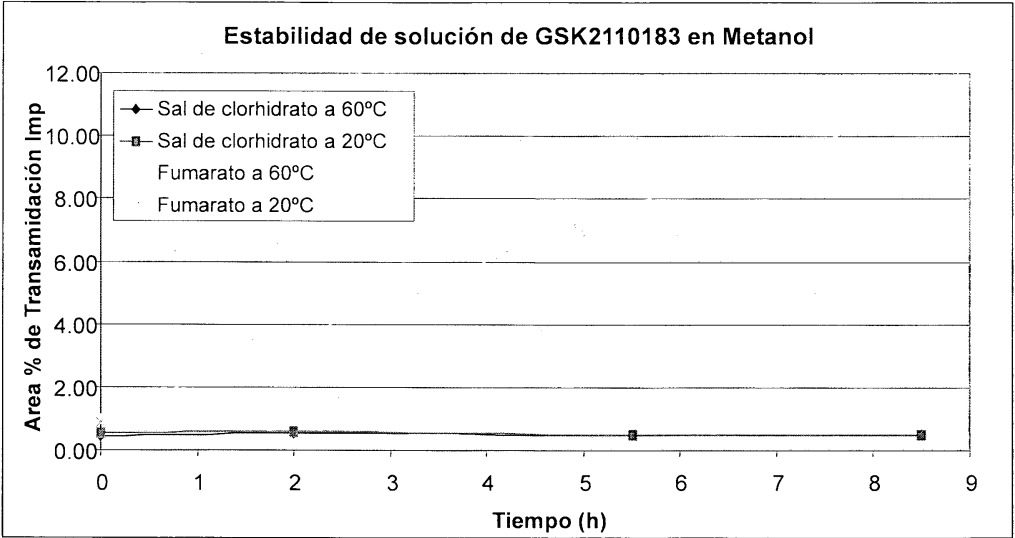
Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- ANEXO 1: Estabilidad del Clorhidrato vs Fumarato en metanol
- ANEXO 2: Estabilidad del Clorhidrato vs Fumarato vs Base libre

Estabilidad del Clorhidrato vs Fumarato en metanol



Joe Adams / Judy Brown
Enero 2006

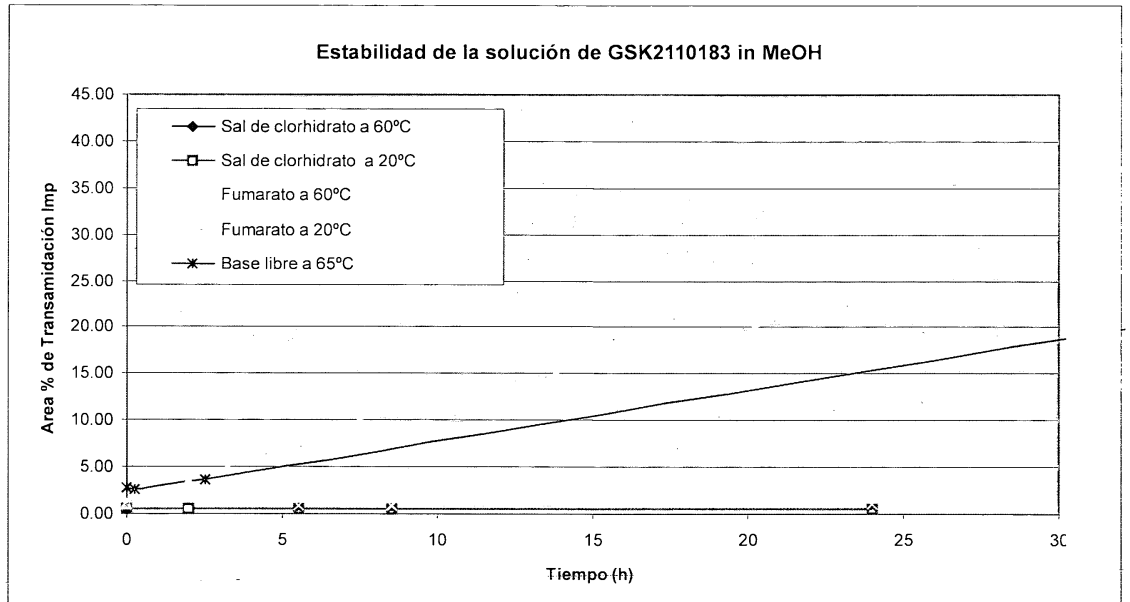
ANEXO 1

GSK2110183

Estabilidad de la sal de clorhidrato vs
sal de Fumarato vs base libre

ANEXO 2
10

Estabilidad de una solución de GSK2110183



11