



No. 04-002781- -00007-0000

Fecha: 2010-03-25 17:28:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 04-002.781

Solicitud de Patente de Invención titulada. "CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ACIDO MALICO DE N-[2 (DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO) METIL]-2,4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES DE ESTA"

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.

N. Ref: P2004/000183

RESPUESTA AL OFICIO No. 12554 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 339,
DE FECHA 13 DE NOVIEMBRE DE 2009
(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, como consta en mi oficio de cambio de apoderado de fecha 29 de septiembre de 2006, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prorrogación previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se incluyen en las reivindicaciones independientes los picos característicos de los patrones de difracción por rayos X (XRD) para las formas polimórficas I y II de la sal málica.

187
Z 187

- Las Reivindicaciones 23, 30 y 41 han sido fusionadas con las Reivindicaciones originales 24-26, 33-36 y 43-45, de tal forma que ahora se especifican las condiciones particulares que permiten la obtención de las Formas polimórficas I y II en las nuevas Reivindicaciones 4 y 13.
- Se fusionaron las antiguas Reivindicaciones 30 y 34-38 en la nueva Reivindicación 18.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que la Reivindicación 1 no es clara porque intenta definir un cristal mediante la estructura molecular de un compuesto.

Igualmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones presentan problemas de claridad, puesto que comprenden términos tales como “aproximadamente” o “uno o más”.

b- i) Con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención, el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora reclama las formas polimórficas de interés definidas mediante los picos característicos del perfil XRD obtenidos para cada una de ellas.

ii) En cuanto al término “aproximadamente”, me permito señalar que el mismo ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

iii) En referencia a la expresión “uno o más”, respetuosamente disiento de la posición del Examinador, puesto que dicha expresión y otros términos de carácter opcional que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, permiten al solicitante reivindicar la totalidad del Concepto Inventivo desarrollado, lo cual constituye una práctica normal y aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes. Adicionalmente, tales expresiones de ninguna manera generan ambigüedad para entender con absoluta precisión el alcance de las reivindicaciones en tanto que una persona versada en el arte que para que un producto sea infractor puede o no tener el elemento opcional.

3. a- El Examinador establece que las patentes WO01/37820(D1), US4035418(D2) y el libro de texto Farmacia Rémington (D3), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. En particular, el Examinador señala que D1 afecta la novedad de la totalidad de las Reivindicaciones, mientras que D2 y D3 afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 21-48.

188
188
3

Específicamente, el Examinador argumenta que D1 revela la sal malato de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y por lo tanto afecta la novedad de la presente invención.

En relación con los métodos de preparación del cristal anhidro de la sal málica, el Examinador señala que D2 revela una cristalización de sales málicas y D3 hace referencia a técnicas convencionales de cristalización. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 o D3 habría obtenido de manera obvia los cristales de la presente invención.

b- i) En primer lugar, deseo señalar que la presente solicitud reclama las formas cristalinas novedosas I y II de la sal maleíca de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, composiciones que las comprenden y métodos para prepararlos.

ii) En relación con la objeción por falta de novedad elevada por el Examinador, me permito indicar que la presente invención se refiere específica y únicamente a las formas cristalinas I y II definidas por los patrones de XRD incluidos en las reivindicaciones, no a la molécula que las conforma. Así, la presente solicitud no busca obtener exclusividad sobre el compuesto *per se*, sino para las formas polimórficas I y II descritas en las Reivindicaciones.

ii) Aún cuando el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, e incluso su sal málica ha sido divulgada en D1, en dicho documento no existe mención alguna acerca de la posibilidad de formar los dos cristales anhidros específicos (Formas I y II) aquí reivindicados. Por lo tanto, la novedad de la presente invención no se ve afectada por este documento.

Es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que D1 al no revelar ninguna de las formas cristalinas reivindicadas en la presente solicitud, ni información que habilite a la persona medianamente versada en la materia para obtenerlas sin necesidad de experimentación alguna, no puede afectar su novedad. De hecho, de mantener su posición, solicito respetuosamente al

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

489
189

examinador indicar los fragmentos particulares en D1 que revelan la estructura exacta de los cristales de la presente invención con los picos del perfil XRD característicos e incluidos en las reivindicaciones, y sugerencias acerca de sus propiedades y ventajas.

iii) En cuanto a la falta de nivel inventivo, debo señalar nuevamente que el arte previo no menciona la posibilidad de producir las formas polimorfitas específicas de la presente invención. Es más, el arte previo citado, no enseña o siquiera sugiere que formas polimórficas nuevas de la sal málica podrían existir. En el mejor de los casos, una persona medianamente versada en la materia, tomaría el arte previo como una invitación a probar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia potencial de polimorfos que pueden presentar propiedades mejoradas.

El carácter novedoso e inventivo de un polimorfo en particular y de los polimorfos de la presente invención yace en el hecho de que, (i) es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado; (ii) es imposible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) es imposible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente(s), la cantidad de disolvente(s), la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cual será por ejemplo sus propiedades específicas.

Ahora bien, aun cuando el Examinador argumente que el desarrollo de nuevas sales cristalinas de un compuesto resulta derivado del estado del arte, debo recordarle al Examinador que precisamente es él el que tiene la carga de la prueba para demostrar por qué la materia reivindicada, que supera problemas persistentes en el estado de la técnica, no presenta altura inventiva. Sin embargo, el Examinador no ha presentado hasta el momento pruebas concretas que soporten sus afirmaciones.

Según la aproximación netamente teórica del Examinador, después de desarrollar una sal cristalina con las propiedades deseadas, la misma resulta obvia después de preparada. Esto a todas luces constituye un análisis en retrospectiva, o tipo "hindsight", que debe evitarse estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención, ya que, en el presente caso, antes de que la invención fuera desarrollada, el arte previo existente no se enfocaba en la solución de

examinador indicar los siguientes particularidades en (D) que revelan la estructura exacta de las
características de la presente invención con los tipos del perfil XRD característicos e incluidos en las
propiedades físicas y químicas de sus propiedades y ventajas.

(ii) En cuanto a la falta de nivel inventivo, debe señalarse que el nivel
previo no menciona la posibilidad de producir las formas poliméricas específicas de la presente
invención. Es más, el nivel previo citado no menciona o sugiere que las formas poliméricas
nuevas de la presente invención sean diferentes de las formas poliméricas ya conocidas.
Verdad es la misma, tanto el nivel previo como la presente invención, a pesar de haber sido
en el nivel previo, la estructura polimérica de polímeros que pueden presentar propiedades
nuevas.

El carácter novedoso e inventivo de un polímero en particular y de los polímeros de la presente
invención se ve en el hecho de que (i) es imposible para una persona medianamente versada en el
arte determinar o prever la existencia de polímeros específicos de la presente invención (ii) es
imposible para una persona medianamente versada en el arte determinar o prever la existencia de
polímeros específicos de la presente invención (iii) es imposible para una persona medianamente
versada en el arte determinar o prever la existencia de polímeros específicos de la presente invención
de acuerdo con los criterios de la presente invención para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción
depende de múltiples factores como son la temperatura, la velocidad de
enfriamiento, la naturaleza del disolvente, la cantidad de disolvente, la pureza del
disolvente, etc. (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible prever sus
propiedades físicas y químicas, como tampoco es posible prever si será por ejemplo un
polímero específico.

Ahora bien, cuando el Examinador sugiere que el desarrollo de nuevas sales cristinas de
un compuesto resulta derivado del estado del arte, debe recordarse al Examinador que
precisamente es el arte que tiene la culpa de la presente invención por que la materia
relacionada con estas propiedades derivadas en el estado del arte no presenta ninguna
invención. Sin embargo, el Examinador no ha presentado hasta el momento pruebas concretas
que apoyen sus afirmaciones.

Según la aproximación técnica del Examinador, después de desarrollar una sal
cristalina con las propiedades deseadas, la misma resulta obvia después de preparada. Esto a
todas luces constituye un análisis en retrospectiva o " hindsight " que debe evitarse
estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención ya que, en el presente caso, antes
de que la invención fuera desarrollada, el nivel previo existente no se encontraba en la solución de

190
190
S

los problemas asociados a la obtención de una forma sólida con las propiedades de la presente invención.

La cristalización no es un fenómeno predecible. Es decir, por el simple hecho que sales del compuesto de intereses, aún la sódica en el presente caso, sea conocida, no puede preverse que ésta formaría materiales cristalinos, e incluso si esto fuera posible, tampoco existe ninguna indicación en el arte previo que sugiera la existencia específica de las formas cristalinas reivindicadas, ni el modo de obtenerlas. Es más, me permito citar un argumento esgrimido por esa Superintendencia en el concepto técnico (1067), donde se establece claramente que: “*Dado que no todos los compuestos forman solvatos y que estos poseen una estructura química estequiométricamente definida dependiendo el numero de moléculas de un solvente por molécula de un compuesto dado, un experto en la materia no puede predecir la formación de un solvato ni su relación estequiométrica con un compuesto dado; por lo que el simple hecho de mencionar solvatos de un compuesto no permite al experto saber a cuáles solvatos específicos se hace referencia ni cual es la forma concreta de obtenerlo*”³ (mi subrayado).

Contrario a esta aproximación de la SIC, el Examinador parece argumentar que todas las formas sólidas cristalinas, polimórficas o pseudopolimórficas, son obvias dado que los métodos de cristalización son conocidos y rutinarios. Así las cosas, solicito respetuosamente al Examinador indicar por qué si la SIC ha determinado que un experto en la materia no puede (sin necesidad de experimentación excesiva) predecir la estructura de formas sólidas como son los pseudopolimorfos, ni su forma de obtención, para el caso particular de la sal cristalina aquí reivindicada el Examinador afirma que el desarrollo de la forma reivindicada carece de actividad inventiva alguna.

iv) Adicionalmente, llamo la atención sobre los resultados incluidos en el Capítulo Descriptivo en los que se demuestra que:

- el cristal de Formula I presenta una pureza del 98% con menos de un 2% de impurezas y que no muestra degradación significativa en estudios de estabilidad;
- la higroscopicidad de la Forma I es muy baja, absorbiendo menos del 0.5% de agua en un rango de 0-90% de humedad relativa. En contraste la Forma II es muy higroscópica, absorbiendo un 15% de humedad en el mismo rango de humedad relativa;
- la Forma I se funde a aproximadamente a 196°C, mientras que la Formula II se funde a 181°C;

³ Concepto técnico No. 1067 del 2009. Segundo Examen de Fondo para el expediente No: 05-56566, Oficio 5176.

191
191

- los datos TGA para la forma cristalina I no muestra una pérdida significativa de peso al alcanzar el punto de fusión, lo que es indicativo de la ausencia de solvente residual y/o agua retenida en los cristales.

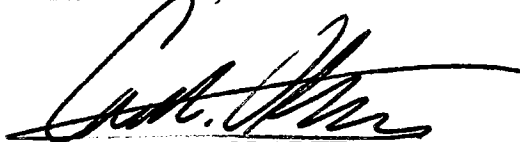
v) Para terminar, en relación con los métodos de obtención de las Formas cristalinas reivindicadas, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 23, 30 y 41 han sido fusionadas con las Reivindicaciones 24-26, 33-36 y 43-45. De esta forma, los procedimientos reivindicados se encuentran caracterizados por condiciones específicas que permiten la obtención exclusiva de de las Formas cristalinas I y II de la presente invención (nuevas Reivindicaciones 4 y 13).

4. Por último, me permito adjuntar al presente memorial un listado de las jurisdicciones que han concedido el privilegio de patente para la materia reclamada en la presente solicitud.

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.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2122 han sido resueltas y por consiguiente, solicito respetuosamente se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos por parte del Despacho, 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

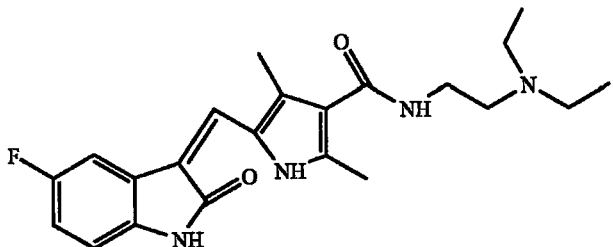
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Listado de países que han concedido esta solicitud de patente.

192
792

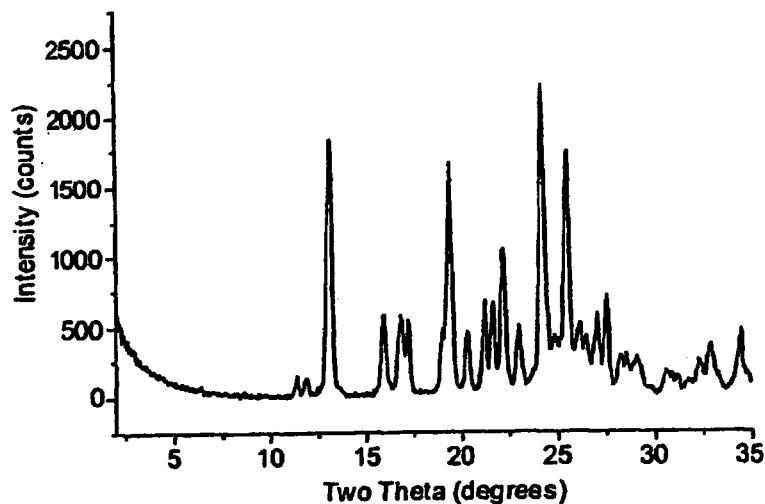
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma I del compuesto



caracterizada porque presenta unos picos de difracción característicos a 13,2, 19,4, 24, 2 y 25,5 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

2. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma I de la Reivindicación 1, caracterizado porque presenta el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo

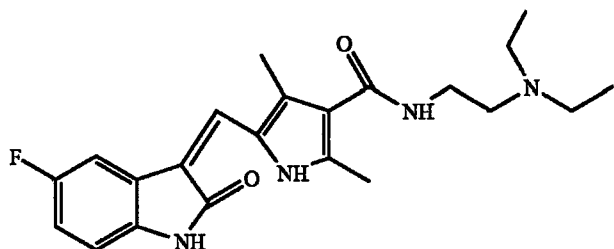


3. El Cristal de las Reivindicaciones 1 o 2 que comprende como máximo un 2% en peso de agua y un punto de fusión de mínimo 190°C.
4. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico de N-[2-diethylamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida correspondiente a la Forma I que presenta un patrón de difracción de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

- Combinar
 - el ácido málico,
 - la N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y
 - un solvente;
 - inducir la cristalización de la sal manteniendo una o más de las siguientes condiciones:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de máximo 100°C;
 - una velocidad de enfriamiento de máximo 50°C/h;
 - no siembra;
 - una relación de supersaturación de máximo 10,
 - no precipitante y/oy/o combinación de las anteriores.
5. El método de la Reivindicación 4, en el que el ácido málico es L-málico.
6. El método de la Reivindicación 4, en el que una o más condiciones son:
- una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de máximo 50°C;
 - una velocidad de enfriamiento es de máximo 20°C/h;
 - una relación de supersaturación es de máximo 5 y/o
- una combinación de las anteriores.
7. El método de la Reivindicación 6, en el que una o más condiciones son:
- una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de máximo 25°C;
 - una velocidad de enfriamiento de máximo 2°C/h;
 - una relación de supersaturación de máximo 1,5 y/o
- una combinación de las anteriores.
8. El método de la Reivindicación 7, en el que la temperatura inicial y final de la solución de cristalización son iguales.
9. El método de la Reivindicación 4, en donde el solvente es seleccionado entre acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, n-butanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona, agua y combinación de los mismos.

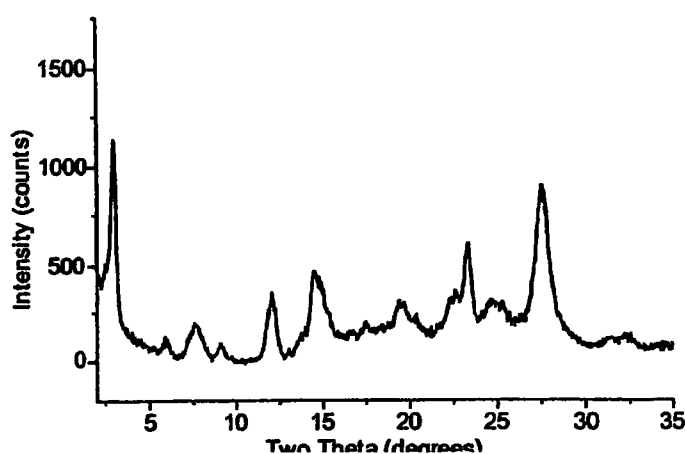
194
794
g

10. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma II del compuesto



caracterizada porque presenta unos picos de difracción característicos a 3.0, 12.1, 14.5 y 27.7 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

11. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma II de la Reivindicación 10, caracterizado porque presenta el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo



12. El cristal anhidro de Forma II de las Reivindicaciones 10 y 11 que absorbe al menos un 5% en peso de agua tras exposición a un ambiente con humedad relativa de 80%, y que además presenta un punto de fusión de máximo 185°C.

13. Un método para preparar un cristal anhidro Forma II de la sal del ácido málico de N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que presenta un patrón de difracción de rayos X de acuerdo con cualquiera las Reivindicaciones 10 y 11, que comprende:

- Combinar
 - el ácido málico,
 - la N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y

195
195
10

- un solvente;
- inducir la cristalización de la sal manteniendo una o más de las siguientes condiciones:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de al menos 25°C;
 - una velocidad de enfriamiento de al menos 25°C/h;
 - sembrar;
 - una relación de supersaturación de al menos 2,
 - presencia de un precipitante y/o una combinación de las anteriores
- 14. El método de la Reivindicación 13, en el que el ácido málico es L-málico.
- 15. El método de la Reivindicación 13 en el que una o más condiciones son:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de al menos 50°C;
 - una velocidad de enfriamiento de al menos 100°C/h;
 - una relación de supersaturación de al menos 5 y/o una combinación de las anteriores
- 16. El método de la Reivindicación 15 en el que una o más condiciones son:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de al menos 100°C;
 - una velocidad de enfriamiento de al menos 300°C/h;
 - una relación de supersaturación de al menos 10 y/o una combinación de las anteriores.
- 17. El método de la Reivindicación 13, en donde el solvente es seleccionado entre metanol, agua, mezclas de tetrahidrofurano/agua, y combinación de los mismos.
- 18. Un método para la obtención de una forma cristalina de la sal del ácido málico de la N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que comprende:
 - Poner en contacto
 - Un cristal que comprende la sal malato de N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y

D₁ 197

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 May 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/37820 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00

Sugen, Inc., 230 East Grand Avenue, South San Francisco,
CA 94080-4811 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/32277

(74) Agent: BURROUS, Beth, A.; Foley & Lardner, 3000 K.
Street, N.W., Suite 500, Washington, DC 20007 (US).

(22) International Filing Date:
22 November 2000 (22.11.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/167,544 24 November 1999 (24.11.1999) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 60/167,544 (CON)
Filed on 24 November 1999 (24.11.1999)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SUGEN,
INC. [US/US]; 230 East Grand Avenue, South San Fran-
cisco, CA 94080-4811 (US).

Published:

— Without international search report and to be republished
upon receipt of that report.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): SHENOY, Nar-
mada [US/US]; 1786 Karameos Court, Sunnyvale, CA
94087 (US). SORASUCHART, Waranush [US/US];

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 01/37820 A2

(54) Title: FORMULATIONS FOR PHARMACEUTICAL AGENTS IONIZABLE AS FREE ACIDS OR FREE BASES

(57) Abstract: The present invention features formulations of indolinones which compounds are ionizable as free acids or free bases. The formulation is suitable for parenteral or oral administration, wherein the formulation comprises an ionizable substituted indolinone, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor. The term "ionizable substituted indolinone" includes pyrrole substituted 2-indolinones which, in addition to being otherwise optionally substituted on both the pyrrole and 2-indolinone portions of the compound, are necessarily substituted on the pyrrole moiety with one or more hydrocarbon chains which themselves are substituted with at least one polar group. The formulations and the compounds themselves are useful for the treatment of protein kinase related disorders as discussed herein.

198
198

Also included within the ionizable substituted indolinones contemplated for use in the present invention are pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, derivatives, and analogs of the above-identified pyrrole substituted 2-indolinones.

As utilized herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" includes
5 formulations of a compound that do not abrogate the biological activity and properties of the compound. Pharmaceutically acceptable salts can be obtained by reacting a pyrrole substituted 2-indolinone contemplated for use in the invention with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-
10 toluenesulfonic acid, salicylic acid and the like, or with inorganic or organic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, choline, n-methyl glucamine, diethylamine, procaine and the like. The pharmaceutically acceptable salts which the compounds of this invention may form include the negatively or the positively charged species. Examples of salts in which
15 the compound forms the positively charged moiety include, without limitation, quaternary ammonium (defined elsewhere herein), salts such as the hydrochloride, sulfate, carbonate, lactate, tartrate, maleate, succinate wherein the nitrogen atom of the quaternary ammonium group is a nitrogen of the selected compound of this invention which has reacted with the appropriate acid. Salts in which a compound of
20 this invention forms the negatively charged species include, without limitation, the sodium, potassium, calcium and magnesium salts formed by the reaction of a carboxylic acid group in the compound with an appropriate base (e.g. sodium hydroxide (NaOH), potassium hydroxide (KOH), calcium hydroxide (Ca(OH)₂), etc.). As utilized herein, "quaternary ammonium" includes a quaternized nitrogen
25 (e.g., -NRR'R", where each of R, R' and R" is independently selected from H, aryl, alkyl, and the like), a quaternized nitrogen containing heterocyclic aryl, and the like.

As utilized herein, the term "prodrug" includes any compounds that, when administered to a biological system, are converted into the active ionizable substituted indolinone contemplated for use in the invention either as a result of
30 spontaneous chemical reaction(s), enzyme catalyzed reaction(s), metabolic reaction(s), or the like. A "prodrug" also refers to an agent which is converted into

polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are well known by those skilled in the art.

The pharmaceutical compositions and formulations herein also may comprise suitable solid or gel phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include, but are not limited to, calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Many of the compounds of the invention may be provided as salts with pharmaceutically compatible counterions. Pharmaceutically compatible salts may be formed with many acids, including but not limited to hydrochloric, sulfuric, acetic, lactic, tartaric, malic, succinic, etc. Salts tend to be more soluble in aqueous or other protonic solvents than are the corresponding free base forms.

3-[2,4-Dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidenemethyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid composition

This compound may be formulated as any of the compositions and formulations described above. Presently preferred formulations, however, comprise 3-[2,4-Dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidenemethyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid composition in sufficient sterile parenteral solution to afford a final concentration of about 10 mg/ml.

3. DOSAGE

A. General

Compounds, combinations, and pharmaceutical compositions and formulations suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an amount sufficient to achieve the intended purpose; i.e., the modulation of protein kinase (PK) activity or the treatment or prevention of a PK-related disorder.

The above referenced protein kinase related disorder is selected from the group consisting of an EGFR related disorder, a PDGFR related disorder, an IGFR related disorder and a flk related disorder.

200
200MS-EI m/z 482 [M^+].**Example 78 (from Table 1)**

5-[6-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amide

- 5 6-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1,3-dihydroindol-2-one (51 mg, 0.19 mmol) was condensed with 5-formyl-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amide (50 mg) to give 30 mg (31%) of the title compound as an orange solid.

- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.59 (s, 1H, NH), 10.86 (s, br, 1H, NH),
10 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H, H-vinyl), 7.49 (m, 1H, CONH), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58-6.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (m, 2H, CH₂), 2.55 (m, 2H, CH₂), 2.50 (m, 4H, 2xCH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 1.67 (m, 4H, 2xCH₂).

MS-EI m/z 514 [M^+].

- 15 **Example 79 (from Table 1)**

5-[6-(3-Isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amide

- 20 6-(3-Isopropylphenyl)-1,3-dihydroindol-2-one (48 mg, 0.19 mmol) was condensed with 5-formyl-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amide (50 mg) to give 59 mg (63%) of the title compound as an orange solid.

- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63 (s, 1H, NH), 10.97 (s, br, 1H, NH),
7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H, H-vinyl), 7.24-7.55 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 3.34 (m, 2H, CH₂), 3.30 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.60 (m, 2H, CH₂), 2.50 (m, 4H, 2xCH₂),
25 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.70 (m, 4H, 2xCH₂), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

MS-EI m/z 496 [M^+].**Example 80 (from Table 1)**

- 30 5-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylamino-ethyl)amide

5-Fluoro-1,3-dihydroindol-2-one (0.54 g, 3.8 mmol) was condensed with 5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide to give 0.83 g (55%) of the title compound as a yellow green solid.

¹HNMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ 13.66 (s, 1H, NH), 10.83 (s, br, 1H, NH),
5 7.73 (dd, *J* = 2.5 & 9.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H, H-vinyl), 7.37 (t, 1H, CONHCH₂CH₂),
6.91 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 3.27 (m, 2H, CH₂), 2.51 (m, 6H, 3xCH₂), 2.43 (s,
3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 0.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂).

MS-EI *m/z* 398 [M⁺].

Example 81 (from Table 1)

10 3-[4-(2-Diethylaminoethylcarbamoyl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethylene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylic acid

2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylic acid (80 mg, 0.45 mmol) was condensed with 5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide to give 210 mg (92%) of the title compound as a yellow
15 orange solid.

¹HNMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H, NH), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),
7.66 (s, 1H, H-vinyl), 7.57 (dd, *J* = 1.5 & 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 3.28 (m,
2H, CH₂), 2.88 (m, H-piperidine), 2.54 (m, 6H, 3xCH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s,
3H, CH₃), 1.56 (m, H-piperidine), 0.97 (t, *J* = 6.98 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂).

20 MS *m/z* 424 [M⁺].

Example 82 (from Table 1)

5-(5-Dimethylsulfamoyl-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amide

2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonic acid dimethylamide (90 mg, 0.38
25 mmol) was condensed with 5-formyl-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amide (100 mg) to give 100 mg (54%) of the title compound as a yellow solid.

¹HNMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 (s, 1H, NH), 11.30 (s, br, 1H, NH),
8.25 (d, 1H), 7.92 (s, 1H, H-vinyl), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.33
30 (m, 2H, CH₂), 2.61 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.56 (t, 2H, CH₂), 2.49 (m, 4H, 2xCH₂), 2.45
(s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.67 (m, 4H, 2xCH₂).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., Marzo 14 de 2010

✓ Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	04-002781
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	05079
	Folios	08

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/US02/25649
Fecha de Presentación Internal. Agosto 13 de 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: 45 a 94 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios: 95 a 108 como se radicó inicialmente
Folios: 192 a 196 modificadas en Fase Nacional

Prioridad: US No. 60/312,353 del 15 de Agosto de 2001

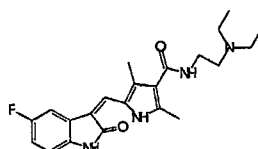
Respuesta del solicitante a: Primer Art. 45 Folios 186 a 196

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Cristales que incluyen una sal de ácido málico de N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Proceso para su preparación y Composiciones de esta".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar formas cristalinas que incluyan una sal de ácido málico, que tengan propiedades físicas y/o químicas superiores y que sean útiles como inhibidores de PK.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta un Cristal anhidro de una sal de ácido málico de un compuesto de fórmula y métodos la obtención de su forma cristalina.



El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/404

3. De la solicitud de Patente

Titulo

Se recomienda ajustar el titulo, a lo que se desea proteger a través del capítulo reivindicatorio.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. Las Reivindicaciones 4 y 13; refieren a un cristal anhidro de la sal de ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y está siendo caracterizado por sus métodos de obtención de la forma cristalina y no por sus propiedades físicas y químicas, su estabilidad termodinámica y los factores esenciales para asegurar que el compuesto cristalino tenga un comportamiento reproducible.
2. La Reivindicación 18, desea proteger el método para obtener una forma cristalina de la sal de ácido málico de la N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; el cual ya está siendo protegido a través de las reivindicaciones 4 y 13. La misma no se acepta.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. 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 15 de 2001

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 01/37820	Formulations for pharmaceutical agents ionisable as free acids or free bases	Mayo 31 de 2001
D3	FARMACIA REMINGTON	Capítulo 83: Preformulación	Noviembre de 1998

D1 divulga compuesto base (N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida) (folio 171, compuesto 80) y su sal de ácido málico (folio 173, líneas 9-11); y son usados para el tratamiento de desordenes relacionados con la proteína kinasa (folios: 170, Resumen).

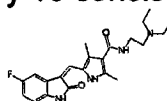
D3 divulga tecnología farmacéutica (capítulo 83: Preformulación, folios 177-178)

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

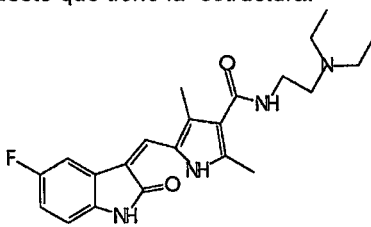
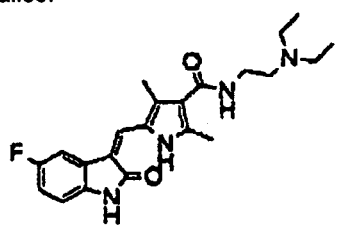
1. Las reivindicaciones 1 y 10 consisten en un cristal anhidro de la sal de ácido

málico del compuesto



; correspondientes a las formas (I) y (II)

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

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-002781	D1= WO 01/37820	D3
Cristal anhidro de la sal de ácido málico de un compuesto que tiene la estructura:  Presentando picos de difracción de Rx para la forma ((I) a: 13,2, 19,4, 24,2 y 25,5) y ((II) a: 3,0, 12,1, 14,5 y 27,7)) grados dos teta	Compuesto No. 80; el cual comprende una sal de ácido málico.  Folios: 171, compuesto No. 80 y 173, líneas: 9-11.	Dentro de las etapas de preformulación se determina si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Folio 178

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 10, divulga compuesto base (N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida) (folio 171, compuesto 80) y su sal de ácido málico (folio 173, líneas 9-11); y son usados para el tratamiento de desordenes relacionados con la proteína kinasa (folios: 170, Resumen)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la molécula de D1 consiste en que la invención enseña dos cristales anhidros específicos (formas I y II).

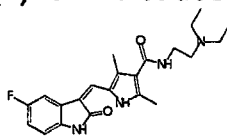
No hay evidencia que las formas cristalinas reivindicadas presenten un efecto técnico inesperado; por tal razón el cristal anhidro de la sal de ácido málico de las formas (I) y (II) son alternativos a los compuestos de D1 ya que los mismos se usan para el tratamiento de desordenes relacionados con la proteína kinasa.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención es: "la necesidad de proporcionar formas cristalinas alternativas de una sal de ácido málico del compuesto (N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida)"

Sin embargo, se debe considerar que D1 divulga el compuesto con su sal e indica que puede estar en forma de sal de ácido málico (folios 171, compuesto 80 y 173, líneas 9-11).

De esta manera, las reivindicaciones 1 y 10 se consideran obvias, porque un experto en la materia que conoce el compuesto base y la sal del mismo de ácido málico en D1, motivado por las enseñanzas de D3 determinaría si el compuesto base existe en más de una forma cristalina; logrando así el cristal anhidro de la sal de ácido málico de formas (I) y (II) reivindicados. Por tanto el cristal anhidro de la sal

de ácido málico del compuesto

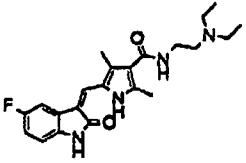


, correspondiente a las formas (I) y (II) no tienen Nivel Inventivo.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 – 3 y 10-12 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

2. Las Reivindicaciones 4 y 13: Método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico de formas (I), (II) y de la sal.

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-002781	D1= WO 01/37820	D3
Reivindicación 4: Método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico de forma (I), el cual comprende combinar: -Acido málico - N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5- fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y -Solvente Inducir la cristalización, manteniendo una o más condiciones, como: - Temperatura inicial y final de cristalización - Velocidad de enfriamiento - No siembra - Supersaturación - No precipitante	Proceso de obtención del compuesto No. 80; el cual comprende una sal de ácido málico.  Folios: 171, compuesto No. 80 y 173, líneas: 9-11. Obtención del compuesto base (folios 200 - 201) y el compuesto puede formar la sal de ácido málico (folio 199, líneas 8-11)	Factores a tener en cuenta para realizar una cristalización: -Temperaturas altas y bajas -Siembra -Solvente Pág. 2227 del Documento
Reivindicación 13: Reivindicación 4: Método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico de forma (II), el cual comprende combinar: -Acido málico - N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5- fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y -Solvente Inducir la cristalización, manteniendo una o más condiciones, como: - Temperatura inicial y final de cristalización - Velocidad de enfriamiento - Siembra - Supersaturación - Si precipitante		

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 4 y 13, divulga compuesto base (N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida) (folio 171, compuesto 80) y su sal de ácido málico (folio 173, líneas 9-11); y su proceso de obtención (folios 200-201).

La solicitud se diferencia con D1 en que ésta, hace referencia a un método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico de formas (I) y (II) del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5- fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida , mientras que la anterioridad hace referencia a la obtención del compuesto base N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5- fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y su sal de ácido málico.

Efecto Técnico: El método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico de formas (I) y (II) del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5- fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida , no tienen evidencia de una ventaja técnica.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención es: "la necesidad de proporcionar un método alternativo para obtener formas cristalinas de sales de ácido málico".

No obstante D3 divulga las técnicas de cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, cambios de temperatura, sobresaturación, entre otros (folios 177-178).

De esta manera, las reivindicaciones 4 y 13 se consideran obvias, porque para un experto en la materia que conoce el proceso para obtener la sal del ácido málico del compuesto base de D1 y las técnicas universales de cristalización en D3, es obvio el método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico; por lo tanto hubiese llegado a sugerir el método de preparación reivindicado para obtener un

cristal anhidro de una sal de ácido málico. Por tanto los métodos para preparar un cristal anhidro de ácido málico son alternativos a los ya conocidos en el estado del arte y los mismos no tienen Nivel Inventivo.

Conclusión:

Las reivindicaciones 4-9 y 13-17 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

1. Dice el solicitante que modifica el capítulo reivindicatorio

Se acepta el mismo.

2. Afirma el solicitante que *"Aún cuando el compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, e incluso su sal málica ha sido divulgada en D1, en dicho documento no existe mención alguna acerca de la posibilidad de formar los dos cristales anhidros específicos (Formas I y II) aquí reivindicados. Por lo tanto la Novedad de la presente invención no se ve afectada por este documento"*.

De acuerdo a lo dicho por el solicitante y frente al documento D1, los cristales anhidros específicos de (Formas I y II) de las del ácido málico del compuesto N-[2(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida son Nuevos; pero no tienen Nivel Inventivo frente a l documento D1; puesto que para un experto en la materia que conoce el compuesto de D1 y su sal málica, era obvio. Además, en la fase de preformulación se realizarán estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en los nuevos compuestos, así que incluiría las enseñanzas de D3; logrando así el cristal anhidro de la sal de ácido málico de formas (I) y (II) reivindicados.

3. Sostiene el solicitante que en *"Según la aproximación netamente teórica del Examinador, después de desarrollar una sal cristalina con las propiedades deseadas, la misma resulta obvia después de preparada. Esto a todas luces constituye un análisis en retrospectiva, o tipo "hindsight" que debe evitarse estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención"*

Esta oficina se encuentra en desacuerdo con las afirmaciones del señor solicitante, toda vez que no se realizó un análisis retrospectivo de altura inventiva desde la óptica del conocimiento de la solución aportada por el señor solicitante; ya que a partir de los documentos D1 y D3 en combinación, un experto en la materia que conoce el proceso de obtención del compuesto base y su sal de ácido málico de D1 y las técnicas universales de cristalización en D3, es obvio el método para preparar un cristal anhidro de una sal de ácido málico; lo cual indica al experto en la materia el método de preparación reivindicado para obtener un cristal anhidro de una sal de ácido málico.

4. El solicitante dice que *"adjunta al presente memorial un listado de jurisdicciones que han concedido el privilegio de patente para la materia reclamada en la presente solicitud"*

Se aclara al solicitante que el listado no se adjunto al presente memorial; pero que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y lugar en el que se efectúe, por lo que la concesión de una patente en un

país no determina su otorgamiento automático en otro; más aún atendiendo el principio de territorialidad mediante el cual los derechos de propiedad industrial se circunscriben al ámbito geográfico (país) en el que se concedieron, siendo autónomo cada país a efectos del examen de patentabilidad de una invención que se somete a su jurisdicción

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/37820	1 - 3 y 10 - 12	Nivel Inventivo
D3	FARMACIA REMINGTON	1 - 17	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 (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

9 MAR. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 0538	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
----------------------------------	--