

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR, URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2622/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008248-00007-0000

Dep. 2020 NUECREACIONES
Lve 379 FASENACIONAL II
Folios 38

Re: Expediente No. **04.008.248**
Solicitud de patente a nombre de
Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**, domiciliada en Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9352 notificado por fijación en lista el 3 de agosto de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1100, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones que consta de 18 reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se restringió el alcance de la presente invención a las formas cristalinas de sodio o de potasio **Na1**, **Na2**, **K1** y **K2** del topiramato, es decir, se excluyó las sales de litio y de magnesio que se mostraban en las antiguas reivindicaciones 17 y 18.

1.2 Se canceló la antigua reivindicación 3.

1.3 Se combinaron las reivindicaciones originales 4 y 5 en la nueva reivindicación 3.

1.4 De igual manera se fusionaron las antiguas reivindicaciones 10 y 11.

1.5 Las antiguas reivindicaciones 28 a 32 se combinaron en la nueva reivindicación 18.

1.6 Se modificó la dependencia de las reivindicaciones restantes.

1.7 Se introdujo dentro de las reivindicaciones la expresión “*la sal cristalina de la forma ...*” para los novedosos patrones revelados con el fin que se entienda a qué forma cristalina pertenecen cada uno de ellos. Adicionalmente, se aclaró que existen patrones de difracción de rayos X que corresponden a los picos principales para cada una de las formas expuestas en el capítulo reivindicatorio.

Sobre este particular me permito decir que las modificaciones no implican ampliación alguna de la materia originalmente presentada en la solicitud y se dan como respuesta a las objeciones presentadas en la acción oficial con respecto a los requisitos de patentabilidad.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-97,197 del 28 de noviembre de 2007 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio

2. Claridad de la solicitud

En cuanto a este particular, me permito decir que se atendieron cada una de las objeciones planteadas por ese despacho y con base en las mismas se realizaron las modificaciones anteriormente expuestas.

3. Novedad de la solicitud en estudio

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario *sensu*, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, en su totalidad, ha de estar contenida en “*el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*” como define el estado de la técnica el Tribunal de

153

Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre lo divulgado en el capítulo reivindicatorio en discusión y la anterioridad citada.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para desvirtuar la novedad de la presente invención sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede, teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta se diferencia aún más de los documentos del estado de la técnica citados por ese despacho.

De hecho, ninguno de las referencias hace mención alguna a las características técnicas de los patrones de difracción de rayos X como los mostrados para las diferentes formas cristalinas reveladas en la presente invención ni tampoco revelan condiciones idénticas para la obtención de dichos cristales.

3

- 156
156
- ① En este orden de ideas, el documento D1 no puede afectar la novedad de la presente invención, contrario a lo manifestado por el opositor y el examinador, toda vez que ahora no se está protegiendo sales de magnesio del compuesto (I).

De otra parte, el examinador establece que *"Adicionalmente, se encuentra el documento D2, que describe compuestos de fórmula (I) (TOPIRAMATO) ...y también sales farmacéuticamente aceptables del mismo..."*

- ② En este sentido, me permito señalar que el concepto de novedad absoluta debe ser tenido en cuenta, toda vez que para nada el documento D2 revela formas cristalinas para el topiramato específicamente sales de sodio y de potasio que presenten como características técnicas los valores de difracción de rayos X revelados en la presente invención, es decir, aquellos divulgados en las páginas 21 a 32 de la descripción y que también hacen parte del capítulo reivindicatorio.

Así las cosas, solicito a ese despacho aceptar la novedad de la presente invención sobre las enseñanzas de las dos referencias citadas, toda vez que ninguna de ellas revela todas las características técnicas de las sales de la solicitud en estudio.

4. Nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala 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"*(El subrayado es mío).

En este sentido, me permito señalar que la presente invención contrario a lo manifestado por el opositor y por el examinador, es inventiva cuando es juzgada por una persona normalmente versada en esta materia técnica que no se encuentre sesgada en su conocimiento por la noción previa de la solicitud en estudio, es decir, sin que caiga en el error de analizar la solicitud partiendo de la misma como fue analizada tanto por el examinador como por el opositor.

Esto es claro, cuando se hace una lectura de lo expuesto por el examinador en su concepto técnico cuando afirma que:

"Las reivindicaciones 6-9, 12-13y14-15 que caracterizan sales mediante un patrón definido de difracción de rayos X, como ya se mencionó en el apartado anterior, carecen de novedad. No obstante, cabe mencionar que los resultados reportados en las mencionadas reivindicaciones no constituyen de manera alguna aporte inventivo, ya que es obvio para una versada en la materia que al someter cualquier muestra de una sustancia al procedimiento de difracción de rayos X, se obtiene un resultado de identificación y caracterización de la muestra sometida a prueba, reflejado en un patrón como los descritos en las citadas reivindicaciones. Adicionalmente, cuando

4

se obtienen valores de difracción de Rx diferentes entre dos sales, dicha diferencia no implica la existencia de ventajas técnicas de una frente a la otra, en especial en materia de disolución; lo cual demuestra que la obtención de sales caracterizadas por difracción de Rx no resuelve dicho problema técnico y se limita a reportar un simple descubrimiento de la estructura de una sustancia, siendo este último categoría ajena a los "productos y procedimientos" que pueden ser objeto de patente a la luz de la normatividad andina. Unido a este hecho, no se observa ventaja técnica comparativa de las sales propuestas en la presente solicitud con relación a las conocidas en el estado de la técnica, de manera que se constituyen en una alternativa a las sales conocidas, por esto no son inventivas."(resaltado fuera de texto)

En este sentido, me permito decir que sí es obvio para una persona versada en la materia someter una muestra a un procedimiento de difracción de rayos X pues ésta es la manera más práctica de caracterizar técnicamente una sustancia a la cual se le ha realizado modificaciones espaciales en su red cristalina, lo que si no es obvio ni susceptible de derivación, es la manera como se llega a dichas modificaciones a través de un proceso de cristalización que como sabe una persona versada en la materia (un químico con experiencia en cristalografía) dicho proceso es único para cada forma cristalográfica del compuesto. Por esto, los argumentos esgrimidos por el opositor y por el examinador son el producto de apreciaciones meramente personales y sin fundamento técnico que no pueden demostrar de manera contundente que se puede llegar de manera evidente a la modificación de la red cristalina para un compuesto y que además se centran en la técnica para su caracterización.

Es más, es bien sabido que las formas cristalinas son deseadas para mejorar características como la biodisponibilidad, la estabilidad y la solubilidad de sustancias en composiciones farmacéuticas que en estado amorfo carecen de las mismas y por ende tampoco resulta relevante decir que las diferencias entre los patrones obtenidos para dos sales diferentes no aportan ventajas técnicas, pues lo que se hace es precisamente buscar formas cristalinas que mejoren las propiedades anteriormente mostradas frente a los compuestos amorfos y no entre las formas cristalinas.

De otra parte, tampoco resulta procedente afirmar que las formas cristalinas de la solicitud en estudio no pueden ser contempladas dentro de las patentes de producto o de proceso y que son solo el "descubrimiento" de una estructura, ya que si fuera el hallazgo de una estructura, no se requeriría de un proceso para la cristalización de dicha forma cristalina, sino que tal vez como en el caso de sustancias pertenecientes a la naturaleza, únicamente se tendría que aislar de una fuente dada, cosa que no sucede con las formas cristalinas, pues no son aisladas ni sacadas de ninguna fuente que se encuentre en la naturaleza. Por tanto, las formas cristalinas son el producto de la inventiva humana que busca a través de técnicas conocidas llegar a nuevas formas o disposiciones espaciales de sustancias conocidas que le brinden la posibilidad de mejorar las características técnicas de biodisponibilidad y solubilidad, entre otras.

Además de lo anterior, es importante señalar que la citación de documentos es *a posteriori* lo cual, quiere decir, que el examinador o el opositor parte de lo revelado en la invención en estudio y desde allí se lanza a buscar documentos en la técnica anterior. Sin embargo, se debe hacer un esfuerzo intelectual a fin de colocarse justo en el momento en que se presentó la solicitud en estudio y así juzgar si en dicho momento la invención podría ser evidente y no incurrir en el error de citar documentos como D1 y D2 que aunque presentan una fórmula estructural a simple vista semejante, no puede desvirtuar la altura inventiva de la presente invención toda vez que como se demostró anteriormente, existen diferencias marcadas en la estructura a nivel de la red cristalina de los compuestos de la presente invención que no habrían podido ser susceptibles de derivación evidente por parte de la persona versada en la materia a partir de estas referencias que no enseñan ninguna caracterización de formas cristalinas.

Al tener en cuenta las enseñanzas de estos documentos, me permito afirmar que no es posible para una persona versada en la materia predecir, con base solamente en la estructura molecular de varios tipos de sales de un compuesto, cuál será el comportamiento de la cristalización de una sal específica del mismo, en este sentido, me permito presentar una traducción informal de la declaración de uno de los inventores de la presente invención, quién señala que no es posible predecir dichas estructuras. Además, en D1 no existe el menor indicio, sugerencia o motivación para explorar las formas cristalinas reclamadas, precisamente por la gran variedad de diferentes formas posibles para sales de topiramato que podrían ser preparadas.

En este orden de ideas, el examinador podrá notar que todos los argumentos anteriormente expuestos confirman tanto la novedad como el nivel inventivo del objeto reivindicado en la solicitud en estudio, principalmente frente al estado de la técnica citado por el opositor y ahora aceptado por ese despacho, tomando como base que prácticamente es imposible que una persona versada en la materia hubiera podido predecir la existencia misma de las formas cristalinas reveladas por el solicitante, especialmente las sales de sodio y potasio del topiramato en formas cristalinas como las de la solicitud en estudio.

Sobre este particular, me permito decir que el objeto sobre el cual se busca protección es la estructura inesperada que presentan los diferentes hidratos de las sales de Valsartán y no a la manera como se está llegando a la caracterización de los mismos, de hecho, resulta pertinente formularse la cuestión de cómo podría definirse un cristal si no es mediante los parámetros obtenidos que reflejan su estructura, como por ejemplo, los resultados inequívocos del análisis de difracción de rayos X (DRX) o además de los resultados complementarios de técnicas como la espectroscopía Infrarroja (IR).

En este sentido, me permito manifestar que toda la ciencia se basa en modelos mediante los cuales se trata de explicar la realidad física. En este caso, mediante las técnicas de análisis se trata de explicar y representar mediante un modelo entendible la estructura de la red cristalina novedosa de las sales de topiramato a aquellos conocedores en el campo técnico.

Precisamente, la descripción de las características esenciales de las estructuras novedosas de las sales cristalinas de las formas Na1, Na2, K1 y K2 reivindicadas mediante los patrones de difracción de rayos X, las diferencian de manera inequívoca de otras formas cristalinas que eventualmente puedan presentar dicho compuesto.

La técnica de difracción de rayos X es una metodología ampliamente conocida y plenamente aceptada para la identificación y caracterización de las diversas formas cristalinas de los materiales. Es más, la literatura científica demuestra que la cristalografía de rayos X es capaz de reflejar diferencias estructurales entre diversos cristales, y en muchos casos puede ser definitiva para la identificación y caracterización de polimorfos.

El análisis de DRX se emplea para determinar los detalles de la estructura molecular y cristalina de los sólidos como son por ejemplo, distancias de enlace, ángulos de enlace, interacciones moleculares, etc., y es asimismo la fuente de algunos de los datos susceptibles de medición más precisos de las características estructurales de los materiales cristalinos.

En consecuencia, un polimorfo **no podría ser definido únicamente por sus características químicas**. La descripción de estos materiales debe realizarse necesariamente mediante características que reflejen la configuración distributiva de su estructura inesperada. Por lo tanto, los patrones derivados de los ensayos de DRX constituyen una *huella digital* del compuesto estudiado que lo identifica inequívocamente de otras muestras cristalinas del mismo compuesto. En este sentido, dirijo la atención del examinador a la traducción informal que se anexa, en la cual mediante espectros de resonancia nuclear protónica se puede corroborar la formación de las correspondientes sales de topiramato.

Así las cosas, la técnica analítica de DRX es una de las herramientas de caracterización más importante y confiable, ya que determina directamente las diferencias de empaquetamiento y conformación molecular entre los cristales, y es utilizada permanentemente en la química del estado sólido y las ciencias de materiales. En conclusión, **es irrefutable que la técnica de DRX es completamente válida para identificar y definir los materiales cristalinos**.

En consecuencia, es claro que las formas cristalinas de las sales de sodio y potasio del topiramato y la composición farmacéutica que las contiene, son novedosas y no se pueden derivar en forma evidente del estado de la técnica. Es decir, no es

posible para el técnico medio predecirlos, y por ende, son completamente **INVENTIVAS**, cumpliendo así con las disposiciones legales contenidas en los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de Régimen Común sobre Propiedad Industrial de la Comisión de la Comunidad Andina.

Conclusión

Los argumentos tanto del opositor como del examinador para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la solicitud en estudio, no resultan ser procedentes a la luz de las modificaciones en el capítulo reivindicatorio y es totalmente claro que las formas cristalinas de las sales de topiramato y la composición farmacéutica que las contiene, son novedosas y no se pueden derivar en forma evidente del estado de la técnica.

Con base en todo lo anterior, queda claro que el presente invento cumple a cabalidad con los requisitos legales de patentabilidad, en especial el nivel inventivo por cuanto la invención de mi mandante no puede derivarse de manera obvia de la técnica anterior. Por lo tanto, solicito a ese despacho conceder el privilegio de patente para la invención en estudio.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 97,197
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008248-00007-0000

Fecha: 2007-12-10 5:55:48 Dep 2020 NUECREACION
Tipo de Pago: 379 FASENACIONALII
At 444 RESPUESTA RQUE Folios 38

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72395998	28/11/2007	8,640,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

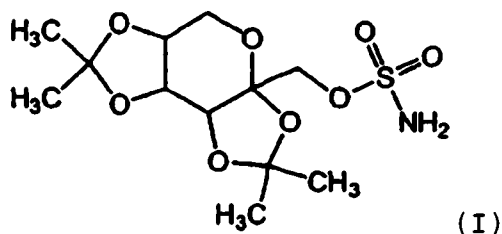
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1.- Una sal cristalina de sodio o potasio de un compuesto de fórmula (I)

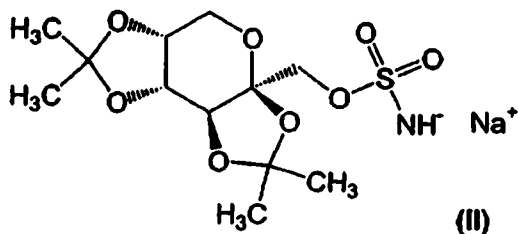


5

en donde la sal del compuesto de fórmula (I) se forma en el grupo sulfamato.

2.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I) es topiramato.

3.- La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio de topiramato de la fórmula:



4. La sal cristalina de la forma Na1 de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Ángulo (°2θ)	Separación (Angstrom)	d	Intensidad Relativa (%)
4.500	19.6206		100.0
9.020	9.7961		7.2
11.390	7.7625		1.2
12.065	7.3297		22.4

12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
16.120	5.4939	4.8
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	13.2
21.160	4.1953	2.7
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2
31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

- 5.- La sal cristalina de la forma Na1 de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X que comprende los 5 picos principales:

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Separación (Angstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.500	19.6206	100.0
12.065	7.3297	22.4
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
19.065	4.6514	32.4

20.745	4.2783	13.2
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.870	2.8943	12.2
34.805	2.5755	18.2

6.- La sal cristalina de forma **Na2** de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

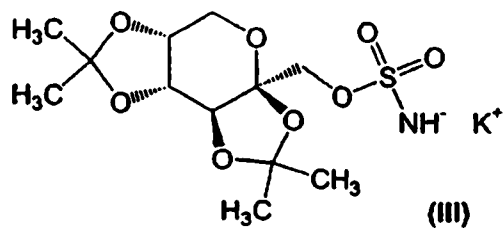
Ángulo (°2θ)	Separación (Ångstrom)	Intensidad Relativa
4.450	19.8409	7.6
5.080	17.3817	89.5
8.025	11.0084	3.7
8.805	10.0348	4.1
9.980	8.8559	2.5
11.545	7.6587	42.6
11.980	7.3815	7.4
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4983	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
23.890	3.7217	9.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
28.060	3.1774	7.4
28.860	3.0911	8.6
29.555	3.0200	7.3
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.450	2.7569	7.4
32.980	2.7138	10.1
33.980	2.6362	8.8

7.- La sal cristalina de la forma Na2 de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X que comprende los picos principales:

Ángulo (°2θ)	Separación (Ångstrom)	Intensidad Relativa
5.080	17.3817	89.5
11.545	7.6587	42.6
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.980	2.7138	10.1

5

8. La sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal de potasio de topiramato de la fórmula



10

9.- La sal cristalina de la forma K1 de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Separación (Angsirom)	Intensidad Relativa (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
7.895	11.1893	6.5
9.940	8.8914	17.6
10.460	8.4505	3.1
11.695	7.5608	4.1
12.270	7.2077	4.6
12.730	6.9483	2.2
13.115	6.7452	2.7
13.560	6.5248	12.4
14.120	6.2673	1.1
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
15.835	5.5921	2.2
16.135	5.4888	1.5
17.225	5.1439	3.9
17.645	5.0224	7.2
17.915	4.9473	17.3
18.420	4.8128	2.8
18.660	4.7514	3.9
19.060	4.6526	2.0
19.355	4.5823	4.5
19.960	4.4448	9.5
20.890	4.2490	50.6
21.510	4.1279	3.0
21.995	4.0379	4.0
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
25.755	3.4563	5.0
26.525	3.3577	6.5
27.265	3.2682	2.2
27.975	3.1869	5.2
28.605	3.1181	4.2
29.535	3.0220	3.9
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4
30.760	2.9044	4.7
31.265	2.8586	3.4
31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9
33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

10.- La sal cristalina de la forma K1 de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X que comprende los picos principales:

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Separación (Angstrom)	d Intensidad Relativa
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.16
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

5

11.- La sal cristalina de la forma K2 de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Separación (Ångstrom)	d Intensidad Relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
4.940	17.8739	8.1
5.784	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
7.835	11.2749	4.4
9.430	9.3711	16.4
9.915	8.9138	5.1
11.345	7.7932	23.5
12.205	7.2460	6.7
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6

17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9
18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

12. La sal cristalina de la forma K2 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque tiene esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X que comprende los picos principales:

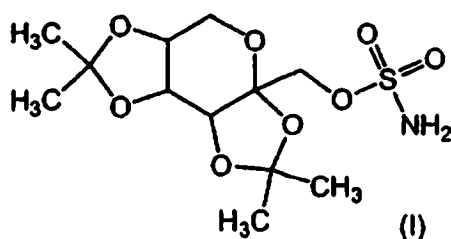
Ángulo (°2θ)	Separación (Angstrom)	Intensidad Relativa (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9
18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

13.- Una composición farmacéutica que comprende una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 14.- Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica caracterizada porque la preparación se realiza por medio de la combinación de una sal de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 15.- Un procedimiento para preparar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula (I), que comprende:

-hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)



15

con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidruro de metal alcalino bajo condición anhidra, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior de metal alcalino o una amida de metal alcalino bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico; y precipitar el producto a una temperatura que varía entre 25 y -20°C.

20

16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el hidruro de metal alcalino es hidruro de sodio, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio, el alcóxido inferior de metal alcalino es alcóxido inferior de sodio o la amida de metal alcalino es amida de sodio.

25

30 17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación

131
171

15, caracterizada porque el hidruro de metal alcalino es hidruro de potasio, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de potasio, el alcóxido inferior de metal alcalino es alcóxido inferior de potasio o la amida de metal alcalino
5 es amida de potasio.

18. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16 ó 17, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es topiramato.

10

19

ANEXO

TRADUCCIÓN INFORMAL
DECLARACIÓN DEL INVENTOR

173
173

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS
DE LOS ESTADOS UNIDOS

Solicitantes: Abdel-Magid, Ahmed

Serial No. 10/188,924

Unidad del Arte: 1623

Radicado: Julio 3, 2002

Examinador: T.C. McIntosh III

Para: SALES DERIVADAS ANTICONVULSIONANTES NOVEDOSAS

Comisionado para Patentes

P.O Box 1450

Alejandro, VA 22313-1450

DECLARACION BAJO EL C.F.R. 37 REGLA 1.132

Apreciado Señor:

Yo, AHMED F. ABDEL-MAGID, por la presente declaro lo siguiente:

(1) QUE, mi experiencia profesional es la siguiente:

EDUCACIÓN:

1980 Universidad de Temple Ph. D. Química orgánica

Filadelfia, PA

1973 Universidad del Cairo M.S. Química Orgánica

Cairo, Egipto

1969 Universidad del Cairo B.S. Química & Química aplicada

Cairo, Egipto

21

174
174

EXPERIENCIA LABORAL

1988- presente Johnson & Johnson Pharmaceutical Investigación y Desarrollo,
L.L.C.
Spring House, Pa/USA
1998-Presente Miembro senior de Investigación, DE, Desarrollo
químico
1995-1997 Miembro de investigación
1991-1994 Científico principal
1988-1990 Científico senior

1986-1987 Wyeth Laboratorios (Actualmente Investigación Wyeth)
West Chester, Pa/USA
1986-1987 Químico senior

1985-1987 Universidad de Drexel
Filadelfia, Pa/USA
1986-1987 Enseñanza/Asociada a la investigación

1983-1985 Smithklines Beckman Pharmaceuticals (Actualmente Glaxo
Smithkline)
Filadelfia, Pa/USA
1983-1985 Científico de post-doctorado

1981-1982 Universidad de Carolina del sur, Departamento de química,
Columbia, Carolina del sur
1981-1982 Asociado post-doctorado

1969-1976 Universidad del Cairo, Facultad de Ciencias, Departamento de

22

Química, Cairo, Egipto

1969-1976 Instructor/Catedrático asistente

NOMINACIONES ACADÉMICAS

1985-	Universidad de Drexel
Presente	Colegio de estudios vespertinos y profesionales Richard C. Goodwin
2000-presente	Profesor adjunto
1994-2000	Profesor asociado adjunto
1985-1994	Profesor asistente adjunto
1969-1976	Universidad del Cairo
	Faculta de Ciencia Departamento de química
1973-1976	Catedrático asistente
1969-1972	Instructor

ASOCIACIONES PROFESIONALES:

Miembro de la sociedad Química Americana (ACS)

Miembro de la división de química orgánica de la ACS

Miembro del comité ejecutivo de la división de química orgánica de la ACS

Miembro de la sección de Filadelfia de la ACS

Funcionario ejecutivo del 39° Simposio nacional de orgánica

Miembro de la Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC)

Miembro y funcionario anterior del club de químicos orgánicos de Filadelfia (POCC)

Organizador y presidente del 6° Simposio de Química orgánica

PATENTES Y PULICACIONES

Autor o coautor de 35 publicaciones (incluyendo manuscritos y capítulos de libro) y 17 resúmenes (abstracts). Editor o autor de tres libros técnicos. Inventor o co-inventor de 20 patentes o solicitudes.

(2) QUE, durante el curso de mi carrera en la industria farmacéutica, he trabajado en numerosos proyectos sobre la preparación de sales, incluyendo sales aceptables farmacéuticamente, de agentes farmacéuticos;

(3) QUE, basado en mi experiencia y conocimiento en hacer sales de agentes farmacéuticos, no hay manera de predecir si una sal será cristalina;

(4) QUE, como parte de mis responsabilidades en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development. L.L.C., he llevado a cabo o dirigido la realización de experimentos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de topiramato con lo siguiente: aminas primarias, (bencilamina, etilendiamina y trometamina), aminas secundarias (piperazina y benzatina) y aminas terciarias (2-(dimetilamino)etanol y trietanolamina, de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en la prueba instrumental A, adjunta;

(5) QUE, se midieron los espectros ^1H NMR de los productos aislados de los experimentos anteriores para determinar si se habían formado las sales de topiramato correspondientes;

(6) QUE, una comparación de los espectros $^1\text{HNMR}$ del topiramato y los espectros de los productos aislados de los experimentos descritos anteriormente, que se aprecia en la prueba instrumental C adjunta, no muestra ningún desplazamiento en los picos del topiramato (como se esperaría si se hubiera formado una sal), indicando que las correspondientes sales de topiramato **NO** se formaron;

(7) QUE, antes bien, los espectros $^1\text{HNMR}$ de los productos aislados de los experimentos descritos anteriormente, indicaron la presencia de una mezcla de topiramato y la amina correspondiente;

(8) QUE, para los productos aislados a partir de los experimentos con benzatina, piperazina, trometamina, bencilamina, (2-(dimetilamino)etanol y trietanolamina, yo llevé a cabo o dirigí la realización de los experimentos como se describe en la prueba instrumental B adjunta, la cual utiliza la diferencia en solubilidad del topiramato y la amina para confirmar la presencia de una mezcla de los reactivos iniciales (i.e. topiramato y amina) mas bien que una sal; con los espectros $^1\text{HNMR}$ de los componentes, donde se midieron, adjuntos en la prueba instrumental C;

(9) QUE, con base en los resultados de éstos experimentos con aminas representativas, experimentos previos para preparar sales de sodio, potasio, litio, magnesio y colina (como se describe en la presente especificación) y mi experiencia profesional en la preparación de sales de agentes farmacéuticos, Yo esperaría que la dietilamima, trietilamina, tributilamina, procaina, cloroprocaina,

178
178

benetamina, etanolamia, 2-amino-2-meti-1,3-propanodiol,
tris(hidroxiometil)aminometano, arginina, histidina, lisina, y N-metilglucamina
TAMPOCO formaran sales con el topiramato;

(10) QUE, todas las declaraciones hechas aquí sobre mi propio conocimiento, son verdad, y todas las declaraciones hechas sobre la información y creencias, se cree son verdaderas, y entiendo que éstas declaraciones se hacen con el conocimiento que las declaraciones falsas intencionadas y las similares hechas son punibles con multas o con prisión, o ambos, bajo la Sección 10001 del Título 18 del Código de los estados Unidos, y yo entiendo que tales declaraciones intencionadamente falsas pueden comprometer la validez de la solicitud o de cualquier patente publicada sobre ellas.

El nombre completo del declarante es AHMED F. ABDEL-MAGID

FECHA: 2/25/2005

Ahmed F. Abdel-Magid

179
179

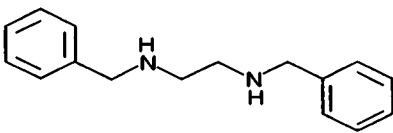
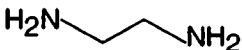
PRUEBA INSTRUMENTAL A

Procedimiento general: Hacer reaccionar el topiramato con una amina

Se mezcló topiramato (1.0 g, 2.95 mmol) con la amina seleccionada según se lista en la tabla 1, más abajo, (2.95 mmol) en metanol 5-7 mL) hasta formar una solución clara (bien sea a temperatura ambiente o con un calentamiento suave. Luego se evaporó el solvente presión reducida hasta dejar solamente un residuo aceitoso.

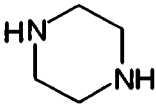
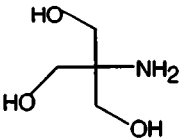
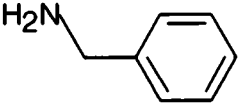
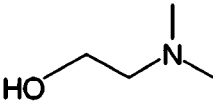
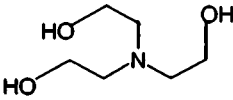
El residuo se analizó por ¹HNMR en DMSO-d₆ y el espectro se comparó con el del topiramato puro en DMSI-d₆. La ausencia de un desplazamiento de los picos de los protones ¹HNMR de bien sea el topiramato y/o la amina es una indicación de que no hubo formación de la sal; es decir que, el residuo aceitoso era una mezcla de los reactivos iniciales (topiramato y la amina correspondiente)

Tabla 1- Aminas

<u>Ejemplo ID</u>	<u>Amina</u>	<u>Tipo</u>	<u>Peso Molecular</u>
A	 Benzatina	Secundaria	240.35
B			

22

180
180

	Etilendiamina	Primaria	60.10
C	 Piperazina	Secundaria	86.14
D	 Trometamina	Primaria	
E	 Bencilamina	Primaria	
F	 2-(dimetilamino) etanol	Terciaria	
G	 Trietanolamina	Terciaria	

PRUEBA INSTRUMENTAL B

Procedimiento y Resultados: Experimentos de separación de componentes de los productos aislados a partir del ejemplo A

28

(Benzatina), C(Piperazina), D(Trometamina), E(Bencilamina), F(2-(Dimetilamino)etanol) y G (Trietanolamia),

Ejemplo A

El residuo aceitoso del Ejemplo A se mezcló con heptano caliente y se agitó, Luego se dejó a temperatura ambiente por 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano. El sólido y el residuo obtenidos después de la evaporación del heptano se filtró y se analizó por $^1\text{HNMR}$. El sólido era topiramato y el residuo a partir de heptano era benztatina.

Ejemplo C

El residuo aceitoso del Experimento C se mezcló con D_2O y se agitó. luego se filtró. Se determino por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 que el sólido resultante era topiramato; por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 se determinó que el filtrado contenía principalmente piperazina con algo de topiramato.

Ejemplo D

El residuo aceitoso del Experimento D se mezcló con metanol y se agitó, luego se filtró. Se determino por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 que el sólido resultante era topiramato; por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 se determinó que el filtrado contenía una mezcla de trometamina y topiramato.

Ejemplo E

El residuo aceitoso del Experimento E se mezcló con heptano y se agitó, luego se filtró. Se determino por $^1\text{HNMR}$ en DMSO-d_6 que el sólido

resultante era topiramato; por $^1\text{HNMR}$ en DMSO_d_6 se determinó que el filtrado contenía bencilamina.

Ejemplos F y G

En el caso de las aminas terciarias (Experimentos F y G), al permitir que el residuo aceitoso se mantuviera a temperatura ambiente se obtuvo un sólido u se cristalizó. Encada caso el sólido se aisló y se determinó por $^1\text{HNMR}$ que era topiramato.

183
183

PRUEBA INSTRUMENTAL C

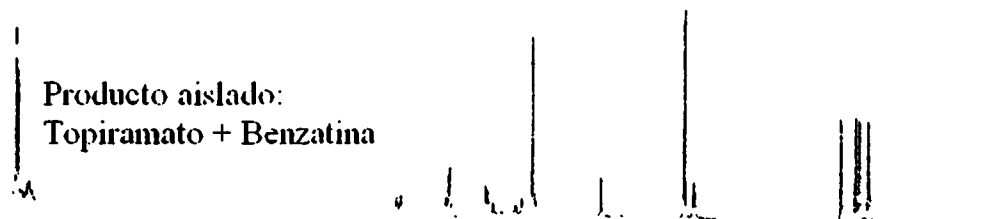
Espectros ^1H NMR en DMSO_d_6 Ejemplos A-G

**(Producto aislado & Productos a partir de los ejemplos de separación,
como se señaló)**

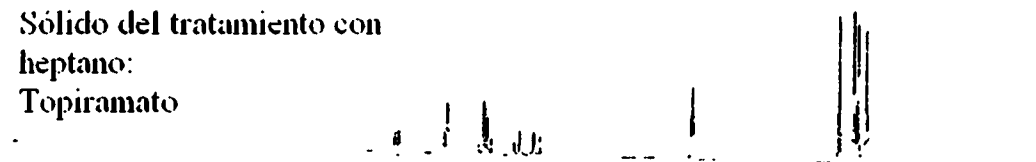
31

Experimento A: Benzatina

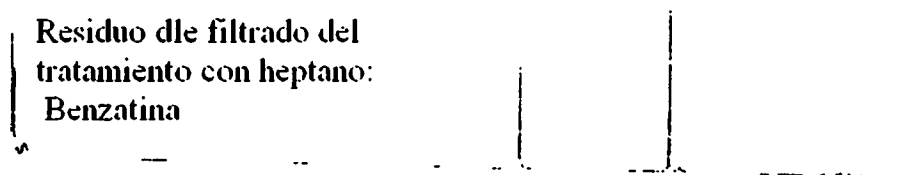
Producto aislado:
Topiramato + Benzatina



Sólido del tratamiento con
heptano:
Topiramato



Residuo de filtrado del
tratamiento con heptano:
Benzatina



Benzatina



32

184
184

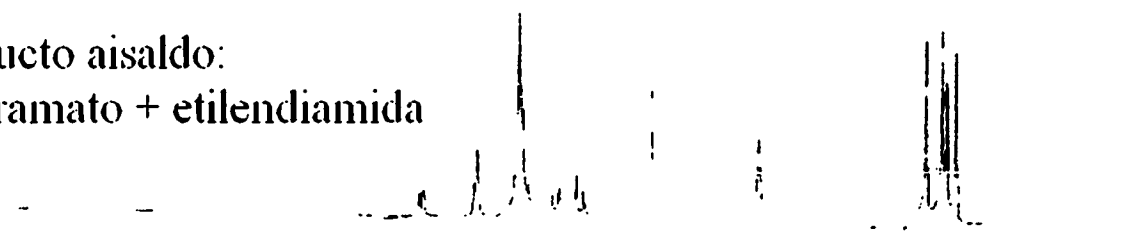
2

3

4

Ejemplo B: Etilendiamina

Producto aislado:
Topiramato + etilendiamida



Etilendiamida

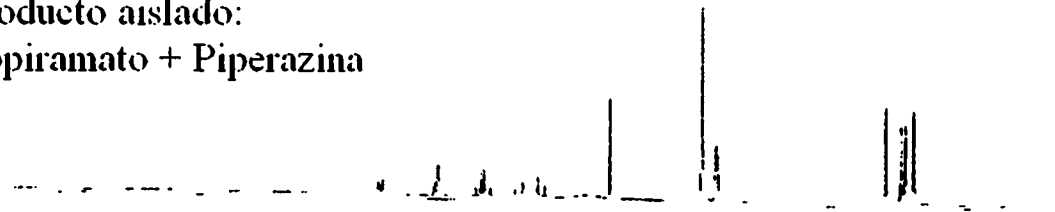


13

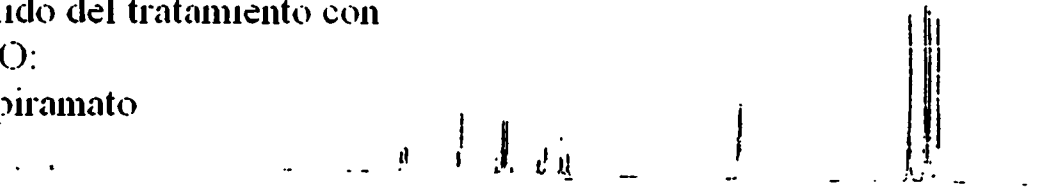
13

Ejemplo C: Piperazina

Producto aislado:
Topiramato + Piperazina



Sólido del tratamiento con
D2O:
Topiramato



Piperazina



083 1639

Ejemplo D: Trometamina

Producto aislado
Topiramato + Trometamina

Sólido del tratamiento con
metanol:
Trometamina

Sólido del filtrado del
tratamiento con metanol:
Topiramato + Trometamina

Trometamina

35

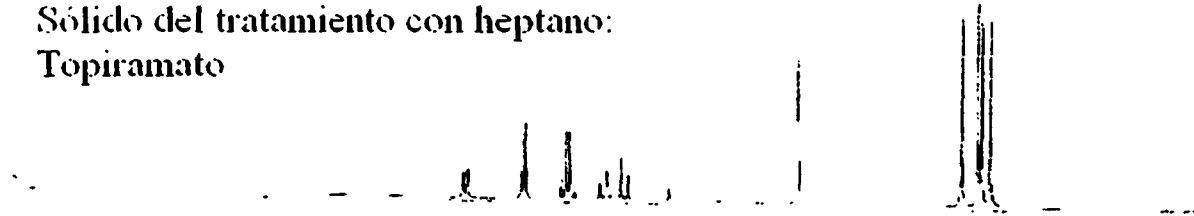
6.2.1
4.8.1

Ejemplo E: Bencilamina

Producto aislado:
Topiramato + Bencilamina

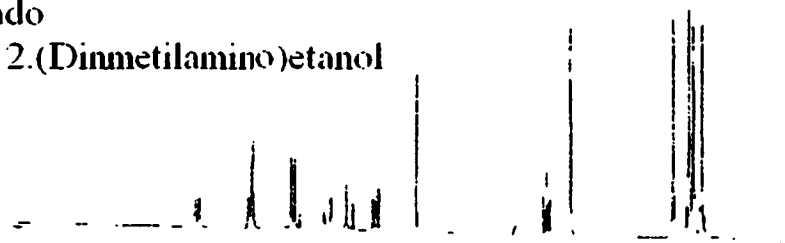


Sólido del tratamiento con heptano:
Topiramato

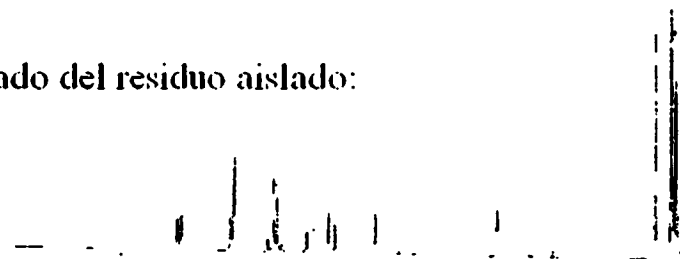


Ejemplo F: 2-(Dimetilamino)etanol

Producto aislado
Topiramato + 2-(Dimetilamino)etanol



Sólido cristalizado del residuo aislado:
Topiramato

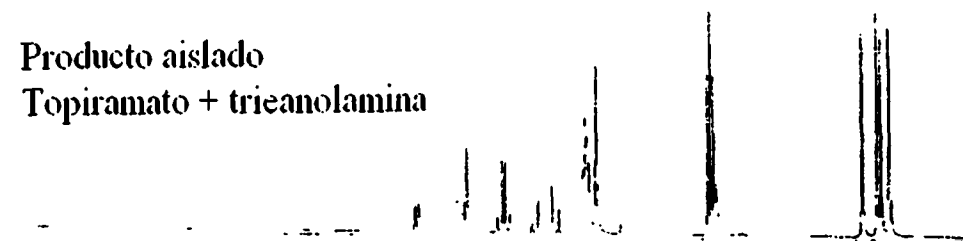


2-(Dimetilamino)etanol

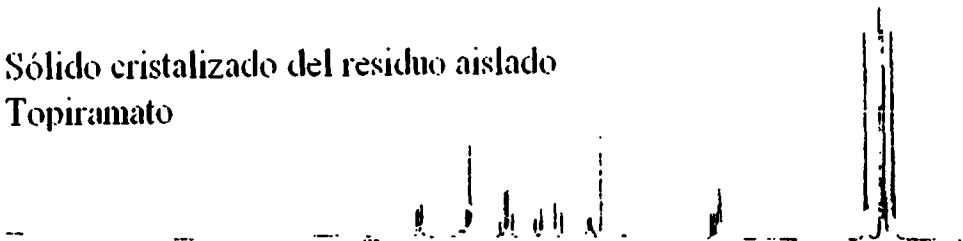


Ejemplo G: Trietanolamina

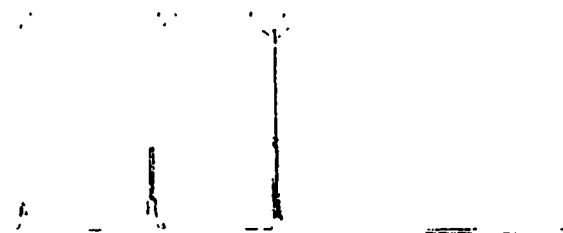
Producto aislado
Topiramato + trietanolamina



Sólido cristalizado del residuo aislado
Topiramato



Trietanolamina



191

~~191~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO

Radicación	04-8248
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	10742
Folios	006

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:

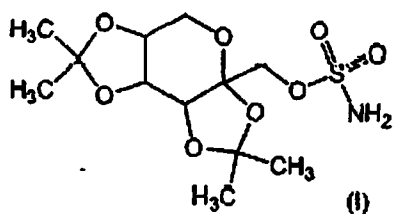
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 13 a 68 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 32. Folios 69 a 82 como se radicó inicialmente.
1 – 18. Folios 162 a 171. Nuevo capítulo reivindicatorio.
- 1.3. Oposiciones: Tecnoquímicas S.A. Folios 101 – 131.
- 1.4. Prioridad: US 60/303.962. Julio 9 de 2001
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios 153 – 190.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **SALES NOVEDOSAS DE DERIVADOS ANTICONVULSIVOS.**
- La presente invención se relaciona con sales novedosas farmacéuticamente aceptables de derivados anticonvulsivos, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Reivindicaciones 1 - 2: Una sal cristalina de sodio o potasio de un compuesto de fórmula (I):



en donde la sal del compuesto de fórmula I se forma en el grupo sulfamato.

Reivindicaciones 3 - 7: La sal cristalina de sodio de topiramato de la reivindicación 1, caracterizada por su estructura y por patrones de difracción de rayos X.

Reivindicaciones 8 - 12: La sal cristalina de potasio de topiramato de la reivindicación 1, caracterizada por su estructura y por patrones de difracción de rayos X.

Reivindicaciones 13 - 14: Una composición farmacéutica que comprende una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable y un procedimiento para su elaboración.

Reivindicación 15 - 18: Procedimiento para preparar la sal de metal alcalino del compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad anticonvulsivante para el tratamiento de la epilepsia.

Para **solucionar este problema** técnico, la solicitud en estudio proporciona sales farmacéuticamente aceptables de derivados anticonvulsivos – como topiramato -, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D493/14, A61P25/08

3. 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 09-06-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta y se encontraron los siguientes:

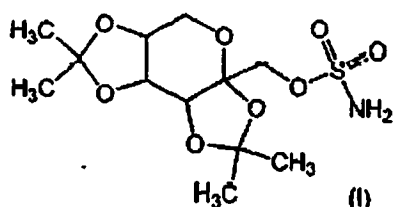
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO0050020	Use of sulfamate derivatives for treating impulse control disorders	31/08/2000

Anterioridad D2 en los folios 136 a 143.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a una sal cristalina de sodio o potasio de un compuesto de fórmula I:

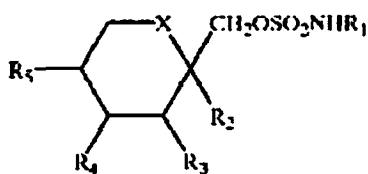


TOPIRAMATO (Reivindicación 2).

- Las reivindicaciones 3 – 12 se refieren a la sal cristalina de la reivindicación 1, en formas Na1, Na2, K1 y K2, caracterizadas por un patrón de difracción de Rayos X (XRPD) determinado.

Dicha sal ve afectado su nivel inventivo por el siguiente documento encontrado en el Estado de la Técnica:

²
D1 que divulga la formación de diversas sales del compuesto de fórmula I: TOPIRAMATO a partir de bases provenientes de metales alcalinos como **sodio y potasio** (Folio 142).



Fórmula I

Las sales reivindicadas en las cláusulas 1 a 12, se diferencian de D1² en que menciona específicamente la expresión **sal cristalina**, lo cual evidencia la presencia de formas cristalinas o polimorfas de la mencionada sal, que son a su vez caracterizadas por un patrón de difracción de Rayos X (XRPD) determinado. Sin embargo, la estas sales cristalinas no parecen conceder un efecto técnico inesperado o sorprendente, puesto que no existe evidencia la presentación de un problema real en el estado de la técnica asociado por ejemplo a la biodisponibilidad, solubilidad o estabilidad – por mencionar algunos – con relación a la forma amorfa del topiramato. No obstante lo anterior, aun cuando esta evidencia fuera demostrada en la solicitud en estudio, no se reportan resultados de pruebas o ensayos, que permitan determinar las ventajas obtenidas mediante estudios comparativos de estabilidad, de solubilidad y de biodisponibilidad, donde se pueda reconocer que las sales reivindicadas poseen ventajas comparativas de manejo en una formulación, que no son alcanzadas por otras sales de topiramato del estado de la técnica, e incluso de su misma forma amorfa. Adicionalmente, el simple hallazgo y existencia de diversas formas cristalinas de un compuesto no es considerado como inesperado por un experto en la materia, ya que la obtención de cristales es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico, asimismo los procedimientos para la obtención de polimorfos son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente usuales para cualquier persona con

conocimientos de nivel medio en la materia; por ende le restan nivel inventivo a la solicitud en estudio.

Por otra parte, cabe mencionar que los resultados reportados en las mencionadas reivindicaciones no constituyen de manera alguna aporte inventivo, ya que es obvio para una versada en la materia que al someter cualquier muestra de una sustancia al procedimiento de difracción de rayos X, se obtiene un resultado de identificación y caracterización de la muestra sometida a prueba, reflejado en un patrón como los descritos en las citadas reivindicaciones; lo cual demuestra que la caracterización de las sales reivindicadas por difracción de Rx, no resuelve un problema técnico y se limita a reportar un resultado de identificación de un compuesto.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar una sal de TOPIRAMATO con actividad anticonvulsivante, para el tratamiento de la epilepsia.

Teniendo en cuenta lo anterior y que en D2 ya se conocía una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar una sal de TOPIRAMATO con actividad anticonvulsivante, para el tratamiento de la epilepsia; el experto en la materia podría obtener las sales reivindicadas a partir de las enseñanzas de D1, como una alternativa a las existentes en el estado de la técnica.

Por lo tanto, la sal reivindicada en 1 y sus dependientes 2 a 12, no parece tener nivel inventivo.

- Las reivindicaciones 13 y 14 se refieren a una **composición farmacéutica** que comprende una sal de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable; y a un procedimiento para su elaboración por medio de la combinación de una sal de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición y el procedimiento para su elaboración, ven afectado su nivel inventivo por D2 que enseña composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables como las de sodio y potasio, de los compuestos de fórmula I: TOPIRAMATO, las cuales se preparan al mezclar íntimamente (Folio 139).

- Las reivindicaciones 15 a 18 se refieren a un **procedimiento** para preparar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula I: TOPIRAMATO (**Reivindicación 18**), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de hidruro de metal alcalino bajo condición anhidra, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido inferior de metal alcalino o una amida de metal alcalino bajo condiciones anhidras, en un solvente orgánico; y precipitar el producto a una temperatura entre 25°C y - 20°C.

Dicho procedimiento ve afectado su nivel inventivo por D2 que enseña como las sales farmacéuticamente aceptables como de Na y K, de los compuestos de fórmula I, se obtienen al hacer reaccionar el sulfamato de fórmula I con una base apropiada y recuperar la sal (Folio 142). Por consiguiente, como el procedimiento reivindicado es común para la obtención de una sal, como se enseña también en D2; resultaría obvio para cualquier persona versada en la materia el hacer reaccionar bases de metales alcalinos como Na y K, con el compuesto de fórmula

1 de D2, para obtener las diferentes sales que se pretenden proteger en la presente solicitud. Adicionalmente, el reemplazar el metal alcalino de una base por otro y la utilización de la temperatura reivindicada, no proporciona un efecto inesperado o una ventaja comparativa con relación a lo existente en el estado de la técnica, ya que no se demuestra estudio alguno que lo corrobore.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0050020	1 - 18	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al oficio dictado por este Despacho notificado por fijación en lista de 03 de agosto de 2007, el solicitante objeta la ausencia de novedad con la que se concluye el concepto técnico N° 1100, argumentando que ninguna de las anterioridades D1 y D2, hace mención alguna a la estructura a nivel de red cristalina caracterizada mediante patrones de difracción de rayos X como los mostrados para las diferentes formas cristalinas reveladas en la presente invención, ni tampoco revelan condiciones idénticas para la obtención de dichos cristales.

De la misma manera, objeta la ausencia de nivel inventivo - con la que se concluye el mencionado concepto técnico -, argumentando que no es obvio ni susceptible de derivación, la manera como se llega a las modificaciones de la red cristalina reivindicadas a través de un proceso de cristalización, que como sabe una persona versada en la materia, es único para cada forma cristalográfica del compuesto. Argumenta además, que las mencionadas formas cristalinas se buscan para mejorar características técnicas como biodisponibilidad, estabilidad y solubilidad de las sustancias en composiciones farmacéuticas que en estado amorfo carecen de las mismas. Finalmente, concluye el solicitante, que no es posible para una persona versada en la materia, predecir con base solamente en la estructura molecular de varios tipos de sales de un compuesto, cual será el comportamiento de la cristalización de una sal específica del mismo, en este caso, especialmente, las de sodio y potasio del topiramato, en formas cristalinas como las de la solicitud en estudio; por lo que la estructura de las mismas es inesperada.

Teniendo en cuenta los argumentos expuestos por el solicitante y el nuevo examen de patentabilidad realizado en el presente concepto técnico, se concluye que:

- Tal y como lo enseña D2, ya se conocían en el estado de la técnica, diversas sales de topiramato, como las de sodio y potasio, de las cuales aun cuando no tengan específicamente la estructura cristalina reivindicada, se puede esperar su obtención en forma de cristales por parte del experto en la materia, ya que la obtención de formas cristalinas es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico, motivada por la existencia de problemas asociados a la biodisponibilidad, estabilidad o solubilidad (los cuales, vale decir, no se reportan en la presente solicitud) presentados en composiciones

farmacéuticas que contengan el compuesto en forma amorfa. Asimismo, los procedimientos para la obtención de polimorfos, como el reivindicado, son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente usuales para cualquier persona con conocimientos de nivel medio en la materia.

- No se encuentra información en la solicitud en estudio relacionada con problemas de biodisponibilidad, estabilidad o solubilidad presentados en composiciones farmacéuticas que contengan específicamente el compuesto topiramato o algunas de sus sales, solo la mención del solicitante en el folio 158 de la alternativa ampliamente conocida de la elaboración de formas cristalinas para mejorar características como biodisponibilidad, estabilidad o solubilidad. Por el contrario, el problema técnico objetivo, como se menciona en el capítulo descriptivo de la solicitud, es proveer compuestos alternativos con actividad anticonvulsivante, para el tratamiento de la epilepsia, como las sales de TOPIRAMATO, problema que ya se había dado a conocer en la anterioridad D2.
- No existen resultados de ningún estudio – ni farmacotécnicas, ni de eficacia - que permitan determinar la ventaja sorprendente o inesperada obtenida por las sales de sodio y potasio reivindicadas, en comparación con la forma amorfa de topiramato, o de otras sales del mismo.

Por lo tanto, como no se logra identificar el verdadero salto cualitativo pretendido por el solicitante, no es posible considerar que la presente solicitud tenga nivel inventivo. Así las cosas, las sales de la invención, se convierten en compuestos alternativos con actividad anticonvulsivante para el tratamiento de la epilepsia.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 22 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2307	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202071
---------------------------	---