

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-009319- -00007-0000

Fecha 2010-05-27 15 25 39 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 22

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE

JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE No. 04.009.319

**ASUNTO: PATENTE DE INVENCION – PCT/EP02/08699 –
ENTRADA EN FASE NACIONAL – CAPITULO II PRESENTADA EL 6
DE FEBRERO DE 2004**

**TITULO: NUEVAS FORMAS POLIMORFICAS CRISTALINAS DE
CLORHIDRATO DE LERCANIDIPINA Y PROCESO PARA SU
PREPARACION**

CLASE: C07D211/90, A61K31/44, A61P9/12

**INVENTORES: FAUSTO BONIFACIO
FRANCESCO CAMPANA
GIANLUCA DE IASI
AMADEO LEONARDI**

SOLICITANTE: RECORDATI IRELAND LIMITED

MAGDA SALZBURG GARROS, mayor de edad, vecina de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad: **RECORDATI IRELAND LIMITED**, según poder de sustitución que obra en el expediente, por medio del presente escrito y estando dentro del término legal previsto para tal efecto de conformidad con lo preceptuado en la DECISION 486, presento respuesta al **Examen de Patentabilidad, Concepto Técnico No. 067**, notificado mediante **Oficio No. 436** de fecha **15 de Enero de 2010**, y del cual se presentó prórroga.

RESPUESTA AL CONCEPTO TECNICO:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

1.1 Descripción.

El Examinador Técnico de Patentes objetó la Descripción de la invención porque:

"No es claro si en el producto ya conocido Zanedip® es normal y común que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina esté

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501 - BOGOTÁ, D.C.

TELEFONOS: 2452462 - 2859058 - 3202255

E-MAIL: gomezdydiaz@etb.net.co

2

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 2 -

contenida en su formulación, por la frase "la forma (I) de clorhidrato de lercanidipina fue representada por una tableta de Zanedip® correspondiente a 10 mg de clorhidrato de lercanidipina" (folio 272; página 72); es necesario que el solicitante aclare dicha duda".

"Por lo anterior, se concluye que en la descripción existe falta de claridad de la información de acuerdo con los requisitos del artículo 28 Decisión 486".

R/: El Zanedipin® es la marca comercial del clorhidrato de lercanidipina, en su presentación de tabletas de 10 mg, que produce y comercializa nuestro poderdante, que corresponde a la forma (I). ✓

1.2. Reivindicaciones.

El Examinador Técnico de Patentes objetó las Reivindicaciones porque:

- *"Las Reivindicaciones 63 a 65 señalan formas de dosificación que son caracterizadas inadecuadamente por resultados a alcanzar (ser de liberación inmediata, ser de liberación sostenida o por ser una mezcla de ambas), no por los elementos técnicos (activos, excipientes específicos y sus proporciones) que permiten alcanzar cada uno de tales resultados; adicionalmente, en la descripción no se encuentra soporte de alguna de estas composiciones específicas ni de los resultados concretos de liberación inmediata, sostenida o mezcla de ambas liberaciones que se lograrían".*
- *"Las Reivindicaciones 70 y 74 caracterizan inadecuadamente una composición farmacéutica por características (puntos de fusión y tamaños de partícula) de las formas cristalinas del clorhidrato de lercanidipina que contiene, las cuales no son características de la composición sino del activo; se aclara que las composiciones deben ser caracterizadas sólo por los elementos que la comprenden como son activos, excipientes y proporciones si es necesario".*
"Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad y soporte de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486".

R/: De acuerdo a lo anterior, nuestro poderdante manifiesta que modificó el Capítulo Reivindicatorio, teniendo en cuenta lo siguiente:

Las Reivindicaciones originales son 74, las cuales se reemplazan por unas **NUEVAS REIVINDICACIONES**, que incluyen 30 Reivindicaciones.

Las nuevas Reivindicaciones 1-10 corresponden a las Reivindicaciones originales 1-5, 7, 12-14 y 19 respectivamente.

- 3 -

La nueva Reivindicación 11 es una combinación de las Reivindicaciones originales 25, 26 y 70.

La nueva Reivindicación 12 es la combinación de las Reivindicaciones originales 42 y 47.

Las nuevas Reivindicaciones 13-15 corresponden a las Reivindicaciones originales 45, 48, 50 respectivamente.

Las nuevas Reivindicaciones 16-18 corresponden a las Reivindicaciones originales 52-54.

La nueva Reivindicación 19 corresponde a la Reivindicación 73 original.

La nueva Reivindicación 20 corresponde a la Reivindicación 61 original.

La nueva Reivindicación 21 es la combinación de las Reivindicaciones 62 y 66 originales.

Las Nuevas Reivindicaciones 22-23 corresponden a las Reivindicaciones 67-68 originales respectivamente.

La nueva Reivindicación 24 se relaciona con el segundo uso médico de la Forma (I) previamente reivindicada en las Reivindicaciones 23, 24, 69 y 70.

Las Nuevas Reivindicaciones 25-30 se basan en las Reivindicaciones 27-34 originales.

Además, las nuevas Reivindicaciones 24-30 corresponden a las Reivindicaciones concedidas por la Oficina Europea de Patentes el 30 de Diciembre de 2009, bajo el número EP1600441B1.

De acuerdo a lo anterior, nuestro poderdante modificó el Capítulo Reivindicatorio, el cual pone a consideración del Examinador de Patentes, el cual consta de 30 Reivindicaciones en 7 folios.

2. ANALISIS DE PATENTABILIDAD.

Novedad y Nivel Inventivo.

El solicitante se permite presentar los siguientes argumentos con relación al Concepto Técnico sobre la novedad y nivel inventivo emitido por el Examinador de Patentes:

ARGUMENTOS SOPORTE DE LAS REIVINDICACIONES 1 Y 2 (Formas A y B).

El Examinador reconoce la novedad tanto de las Formas A como B. Sin embargo, rechaza la forma B por no involucrar un nivel inventivo de acuerdo con los documentos de arte citados, como son el documento D1 (US5.912.351) y D2 (Farmacia Remington 2, 1985).

La Forma A y la Forma B son dos formas crudas estables y distintas de clorhidrato de lercanidipina, cada una con un punto de fusión específico y contenido de acetato de etilo.

Estas dos nuevas formas deben ser consideradas como productos intermedios que permiten obtener fácil y rápidamente la Forma II polifórmica (Reivindicación 11) a través de métodos de acuerdo con las Reivindicaciones 12 a 18.

En la descripción de la invención (página 19 líneas 22-32), la Forma A y la Forma B fueron ensayadas y probadas, encontrándose que:

1. Estas Formas crudas A y B de clorhidrato de lercanidipina presentan la ventaja de solubilidad más alta y velocidad de secado más rápida comparada con la Forma C cruda conocida.
2. Hace más fácil los procesos posteriores de cristalización para producir la Forma II polimórfica.

- 5 -

3. Comparadas con la Forma C, las Formas crudas A y B requieren ventajosamente menos solvente en los procesos de recristalización.
4. El uso de menos solvente permite también incrementar el rendimiento de los componentes recristalizados (i.e. Forma II Polimórfica).

Estas ventajas son consistentes con el contenido de solvente de las formas crudas anteriores, donde la Forma A consta de 3-4% de acetato de etilo, la Forma B consta de 0.3-0.7% de acetato de etilo, considerando que la Forma C tiene un contenido de Etanol de 0-0.1%. Esto significa que la suma específica del solvente seleccionado en las Formas crudas A y B permite observar un desempeño más alto de solubilidad. Tales datos han sido corroborados también por las pruebas de solubilidad que se adjuntan al presente para las Formas I y II.

Tales pruebas han demostrado que las Formas crudas A y B de la invención son más solubles que la Forma C, particularmente en isopropanol. La mejora de la solubilidad es más de 10 veces para la Forma A y el doble para la Forma B. Por lo tanto, se puede utilizar ventajosamente una muy baja cantidad de solvente de recristalización para preparar la Forma II polimórfica que ha resultado ser extremadamente pura y estable.

En lo que tiene que ver con D1 este documento sólo divulga lercanidipina*HCl después de la recristalización desde el etanol (ver par. 6.11.3.2.) y lercanidipina*HCl*0.5.H₂O después de la cristalización desde H₂O (ver par. 6.11.3.3,3). Sin embargo, no se han suministrado patrones XRD, con el fin de determinar la naturaleza cristalina de los productos sólidos obtenidos.

En la presente solicitud de nuestro poderdante, se refiere a este compuesto sólido como Forma C comparativa que tiene una cantidad de etanol residual de 0-0.01%. De hecho el acetato de etilo es utilizado pero sólo en un paso anterior a la adición de HCl, mucho antes de la

- 6 -

recristalización final con etanol. Por lo tanto, una persona versada en la materia podría no haber tenido motivación para seleccionar el acetato^{et? n?} de etilo como solvente de recristalización, ni más posiblemente, pudo haber sido conducido a identificar las condiciones apropiadas del proceso para obtener una forma cruda que tiene el contenido reivindicado de acetato de etilo, logrando así las propiedades inesperadas reportadas anteriormente.

Por lo tanto, una persona versada en la materia podría ser dirigida por el documento D1 del arte anterior para usar sólo etanol para recristalizar lercanidipina*HCl, de esta manera alejando de la enseñanza del uso de cualquier otro solvente y generando un perjuicio técnico.

Por lo tanto, ambas Formas crudas A y B involucran un nivel inventivo por las siguientes razones:

- Estas formas han sido obtenidas sobrepasando el perjuicio técnico resaltado anteriormente por la presentación de una cantidad específica de acetato de etilo en una estructura cristalina definida, como lo muestran las figuras 15 y 16.
- Las formas A y B han mostrado alta solubilidad y velocidad de secado más rápida.
- Ellas inesperadamente muestran los desempeños más altos cuando se emplean como intermedio en procesos para producir la Forma II polimórfica; y
- Adicionalmente, ellas son obtenibles por métodos inventivos (Reivindicaciones 3-10) que permiten superar los procesos multi-pasos del arte anterior, como se resalta en la página 3, línea 2 a la página 4 línea 9, de la especificación, mientras tiene ventajosamente altos rendimientos, por ejemplo, 75%.

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 7 -

Aún más, también se debería notar que tales métodos son más adaptables para ser utilizados en configuraciones a gran escala y comercial (ver página 19, línea 32, a la página 20 línea 2) y dan las Formas A y B crudas anteriores de manera altamente reproducible, incrementando de esta manera la conveniencia industrial, en términos de procesabilidad y escalabilidad de estos intermedios.

En vista de las argumentaciones anteriores, las Reivindicaciones nuevas 1-10 son patentables sobre los documentos del arte anterior.

ARGUMENTOS SOPORTE DE LA REIVINDICACION 11 (Forma II polimórfica).

La Forma II polimórfica cristalina de clorhidrato de lercanidipina está caracterizada por el punto de fusión específico y peculiar y el patrón XRD, como se menciona en la Nueva Reivindicación 11. Esta Forma junto con sus características técnicas especiales no están divulgadas en los documentos del arte anteriores citados, haciendo de esta manera que la Reivindicación nueva 11 sea novedosa tanto sobre D1 como D2.

Adicionalmente, la Reivindicación nueva 11 también tiene nivel inventivo como se demuestra más adelante.

Los resultados técnicos principales logrados por la Forma II son que han demostrado sorprendentemente tener una alta estabilidad, pureza, solubilidad, pero especialmente biodisponibilidad, que hacen que la Forma II sea particularmente apropiada para formulaciones de liberación controlada y formas de dosis. En particular el alto grado de biodisponibilidad está claramente demostrado en el Ejemplo 19 y en las Tablas 10 y 11 de la Figura 10.

Tales propiedades de la Forma II han sido ampliamente reportadas y sustanciadas en la aplicación como se ha presentado; por lo tanto, la Forma II ha demostrado ser no sólo nueva con respecto a los documentos del arte anterior, sino también tiene un nivel inventivo.

8

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 8 -

En el Ejemplo 15 de la descripción, la solubilidad de la Forma II también es reportada ser inesperadamente más alta que la solubilidad de los productos de arte anterior.

Aún más, se debería recordar que la Forma II ha demostrado ser mejor que la Forma I en términos de biodisponibilidad, haciendo así a la Forma II indudablemente inventiva sobre los documentos del arte anterior.

Aún más, el solicitante entre el número infinito existente de solventes y las posibles condiciones de recristalización ha encontrado que los métodos reivindicados seleccionados permiten obtener la Forma II reproducible y estable. Con relación a esto el solicitante es de la opinión que estos métodos son una contribución grande y determinante en el logro de las características peculiares y ventajosas observadas para la forma II.

Consecuentemente, en vista de la enseñanza de los documentos de arte anterior, no sólo no es obvio para la persona versada en la materia que el clorhidrato de lercanidipina muestre polimorfismo, sino también que la Forma II con una solubilidad significativa mejorada y biodisponibilidad exista. Los documentos de arte anterior no suministran sugerencias de cómo modificar los procesos divulgados en el presente, para que una forma con alta biodisponibilidad pueda ser obtenida. Esto significa que la Forma II no está descrita en los documentos del arte anterior y de acuerdo con esto involucra un nivel inventivo.

ARGUMENTOS EN APOYO DE LA REIVINDICACION 24 (uso de la Forma II polimórfica).

Como se mencionó anteriormente, la Reivindicación nueva 24 y las siguientes han sido recientemente concedidas en la Oficina Europea de Patentes.

La nueva Reivindicación 24 como se ha presentado ahora tiene que ver con la Forma I polimórfica que tiene un rango de punto de fusión

9

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 9 -

específico y un XRD peculiar para uso en un método de tratamiento anti-hipertensivo.

El uso de tal forma cristalina que tiene estas características no está divulgado en los documentos del arte anterior y, por lo tanto, la Reivindicación 24 es novedosa con respecto a las referencias citadas.

Aún más, la Reivindicación 24 también tiene nivel inventivo, tal como se demuestra en lo siguiente:

La Forma I es una forma polimórfica cristalina del clorhidrato de lercanidipina caracterizada por un rango de punto de fusión peculiar y específico y patrón XRD.

El uso de la Forma I tiene nivel inventivo ya que la Forma I ha mostrado sorprendentemente características como muy alta estabilidad, pureza y especialmente solubilidad que hacen que la Forma I sea particularmente apropiada para formulaciones de liberación inmediata y formas de dosis para uso en un método de tratamiento anti-hipertensivo. En particular el alto grado de solubilidad está claramente demostrado en el Ejemplo 15 y en las Tablas 2 y 3 y las Figuras 4 y 5.

En adición a lo que se resalta anteriormente, nuestro poderdante presenta por medio del presente escrito, nuevas pruebas de solubilidad comparativas entre la Forma I y la Forma C del arte anterior.

Las pruebas de solubilidad han sido llevadas a cabo a 25°C y se utilizaron 40 mg clorhidrato de lercanidipina sólido por ml, así:

Tiempo	(min)	5	25	45	990
Forma I	(mg/ml)	0.49	0.49	0.53	0.63
Forma C	(mg/ml)	0.10	0.10	0.11	0.13

Los valores de solubilidad absoluta de la Forma I de acuerdo con la tabla anterior y la Tabla 2 del Ejemplo 15 de la solicitud como se ha

- 10 -

presentado difieren un tanto porque las temperaturas son ligeramente diferentes (25°C contra 23°C).

Ya que estas características son particularmente deseables para el uso reivindicado, la Reivindicación 24 no es obvia en los documentos del arte anterior.

COMENTARIOS ADICIONALES SOBRE POLIMORFISMO.

El polimorfismo es la habilidad de un material sólido de existir en más de una forma de estructura de cristal. Los polimorfos tienen diferentes estabilidades y muestran diferentes puntos de fusión, solubilidades (los cuales afectan la velocidad de disolución de la medicina y consecuentemente su biodisponibilidad en el cuerpo también es afectada), cristales de rayos X y los patrones de difracción.

Varios factores en los procesos de cristalización son la principal razón responsable por el desarrollo de diferentes formas polimórficas. Estas condiciones incluyen:

- Efectos solventes (el empaque del cristal puede ser diferente en solventes polares y no polares).
- Ciertas impurezas inhiben al patrón de crecimiento y favorecen el crecimiento de un polimorfo metaestable.
- El nivel de supersaturación desde el cual el material se cristaliza (en el cual generalmente mientras más alta es la concentración por encima de la solubilidad más posiblemente la formación es metaestable).
- La temperatura a la cual se lleva a cabo la cristalización.
- Los vínculos geométricos y covalentes (diferencias que conducen al polimorfismo conformacional).
- Cambio en las condiciones de agitación.

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 11 -

A pesar de las implicaciones potenciales el polimorfismo no es siempre bien entendido.

Por lo tanto, aún si la fórmula química de un compuesto o una de las formas cristalinas del mismo son conocidas, no es posible establecer que esto anticipa otras formas polimorfas específicas de tal compuesto, que tienen estructura especial y propiedades que son desconocidas para una persona versada en la materia.

A este respecto mientras es claro que la divulgación de un compuesto cristalino no lo hace de ninguna manera automáticamente disponible para el público, todas las formas físicas que tal compuesto puede tomar, es aún más claro que las primeras dos formas cristalinas logradas para un compuesto, como en este caso, son nuevas y tienen nivel inventivo; en vista del hecho que la existencia de polimorfismo del clorhidrato de lercanidipina era desconocido en el arte antes de la fecha de prioridad de la solicitud actual.

De hecho, aún si una primera estructura cristalina de una sustancia se determina (por cristalografía de Rayos X, por ejemplo, la técnica capaz de solucionar inequívocamente y sin ambigüedad tal estructura de cristal) no es posible predecir si la misma sustancia puede tomar otras formas polimorfas diferentes. Más aún, NO es posible predecir cuántas y qué tipo de formas polimorfas pueden existir para un compuesto específico.

Aún más, el logro de una forma cristalina depende de un alto número de variables en el proceso de cristalización de acuerdo con lo que se ha mencionado anteriormente. No es posible hacer hipótesis a priori como dichas variables deberían ser configuradas con el fin de obtener formas polimorfas específicas.

El arte anterior que se relaciona con clorhidrato de lercanidipina (y en particular en las patentes citadas en la página 2 de la solicitud presente) carece de dar cualquier insinuación no sólo sobre la existencia del polimorfismo para el clorhidrato de lercanidipina, pero de acuerdo con

- 12 -

esto también sobre la existencia de dos formas polimorfas I y II como se reivindica en la solicitud anterior y sobre la combinación específica de las variables anteriores para conducir a tales polimorfas mientras incluye, variables no predecibles adicionales las dos formas A y B crudas intermedias.

Por lo tanto, es evidente de lo anterior que la selección y combinación de todos los parámetros de cristalización anteriores no pueden ser consideradas como una operación fácil y rutinaria. Por lo tanto, es claro que la obtención y caracterización de los diferentes polimorfos de un cristal requiere un considerable esfuerzo inventivo de una persona versada en la materia.

Además, la posición del solicitante es que la identificación en esta solicitud de la Forma II polimorfa de clorhidrato de lercanidipina como también de las condiciones de cristalización y los productos crudos intermedios A y B a ser utilizados suministran una solución inesperada a un problema técnico como se establece en la solicitud en estudio y por lo tanto, da una contribución técnica al arte claramente y sin ambigüedad.

De hecho, la actual invención permite obtener la Forma II polimorfa de clorhidrato de lercanidipina que tiene estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad mejoradas como se ha demostrado anteriormente. El solicitante ha encontrado procesos para producir lo mismo que hace el uso de Formas A y B crudas intermedias bajo condiciones específicas y seleccionadas que permiten lograr la Forma II de manera altamente reproducible y repetible aún de lote a lote (ver solicitud página 4 líneas 4 a 11).

Hasta donde tiene que ver el D2 el solicitante desea subrayar que el hecho de que los polimorfos son generalmente deseables en vista de tales propiedades diferentes hipotéticas, no hace polimorfos de todos los compuestos existentes automáticamente disponibles para la persona versada en la materia. De acuerdo con esto la obtención de polimorfos apropiados no se puede considerar como un trabajo rutinario, ya que los

- 13 -

esfuerzos para lograr polimorfos muy estables, reproducibles, procesables, industrialmente escalables que tienen solubilidad mejorada y biodisponibilidad no son definitivamente atribuibles a simplemente tratar diferentes solventes.

Por lo tanto, el hecho de que D2 generalmente se refiere a polimorfos, no significa para nada que D2 enseñe la existencia de y cómo lograr el polimorfo reivindicado del clorhidrato de lercanidipina caracterizado por el rango del punto de fusión específico y peculiar y el patrón XRD.

De esta manera, similarmente a lo que se argumenta anteriormente para las Formas A y B, las propiedades físicas mejoradas, tales como la solubilidad y biodisponibilidad son los problemas técnicos fundamentales de la invención actual, por ejemplo, la desiderata de la técnica consecuentemente esto no puede afectar para nada la patentabilidad de polimórfico II cuando de hecho por el contrario esto fortalece el nivel inventivo de tales polimorfos reivindicados.

Aún más, como se mencionó en la descripción, un problema adicional importante de la invención actual tiene que ver con la variabilidad de lote a lote de las propiedades físicas del clorhidrato de lercanidipina, las cuales también resultan en una variabilidad de la biodisponibilidad (ver página 4 línea 28 a página 18 de la descripción). Para propósitos farmacéuticos existe la necesidad de formas cristalinas del clorhidrato de lercanidipina con propiedades reproducibles consistentes. Aún más, la solubilidad del clorhidrato de lercanidipina es muy baja en general, para que también haya una necesidad del clorhidrato de lercanidipina con solubilidad no probada, por ejemplo, para formulaciones de fabricación sostenidas.

Este problema se resuelve por la Forma II polimórfica del clorhidrato de lercanidipina, la cual no es sólo una forma cristalina bien definida con propiedades reproducibles, sino que también muestra una solubilidad y biodisponibilidad sorpresivamente altas.

- 14 -

El solicitante dentro del número infinito existente de solventes y las posibles condiciones de recrystalización ha encontrado que los métodos seleccionados reivindicados permiten obtener reproduciblemente y establemente la Forma II polimórfica.

Por lo tanto, la Forma II polimórfica no puede ser considerada obvia en vista de un trabajo rutinario simple, porque ni D1 ni D2 entregan información o sugerencias útiles para una persona versada en la materia que desea mejorar las propiedades físicas y la procesabilidad del clorhidrato de lercanidipina. El hecho de que los polimorfos que son formas cristalinas peculiares, son deseables bajo muchos aspectos representan cosas deseadas ayudando así a solucionar problemas técnicos existentes.

De acuerdo a todo lo expuesto anteriormente, queda demostrado que las Nuevas Reivindicaciones 1, 2, 11 y 24 y las demás restantes o dependientes cumplen con los requisitos de Novedad y Nivel Inventivo, por lo cual son consideradas como susceptibles de patentabilidad.

En conclusión, nuestro poderdante pone a consideración del Despacho:

- Un Nuevo Capítulo Reivindicatorio el cual contiene 30 Reivindicaciones, en 7 folios.

Por lo anterior, se está dando cumplimiento con las exigencias del Concepto Técnico No. 067 del 15 de Enero de 2010. Por lo tanto, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **"NUEVAS FORMAS POLIMORFICAS CRISTALINAS DE**

REIVINDICACIONES

- 1. Una forma sólida, cruda (A) de clorhidrato de lercanidipina con un punto de fusión de 150-152°C (Pico DSC) y que comprende acetato de etilo.
- 2. La forma sólida, cruda (B) de clorhidrato de lercanidipina con un punto de fusión de 131-135°C (Pico DSC) y comprende acetato de etilo.
- 3. Un método para producir la forma cruda (A) de clorhidrato de lercanidipina de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende los pasos de:

Grupos	Reivindicaciones
1. Forma cruda A	1 N1
2. Forma cruda B	2 N1
3. Met x2 Form A	3-6 N1
4. Met x2 Form B	7-10 N1
5. Form II LAC	11, 19 N
6. Met x2 Form II	12-13 N
	14-18
7. Suma de ...	20-23 N
8. Form I LAC	24 N
9. Met x2 Form I	25-30 N

- a) hacer reaccionar el ácido 2,6-dimethyl-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilico con un cloruro seleccionado del grupo que consiste de cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo en un solvente dipolar aprótico seleccionado de dimetil formamida y un solvente polar aprótico seleccionado de acetato de etilo para producir el cloruro de carbonilo correspondiente;
- b) hacer reaccionar in situ el cloruro del paso a) con el alcohol 2, N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propilo para formar el clorhidrato de lercanidipina crudo;
- c) aislar el clorhidrato de lercanidipina crudo del paso b) y recuperar la forma cruda (A) de clorhidrato de lercanidipina, en donde el paso c) consiste esencialmente de los siguientes pasos:
 - i) lavar el clorhidrato de lercanidipina crudo del paso b) con agua;
 - ii) remover al agua del paso i) por destilación azeotrópica bajo vacío dentro del rango 0,263158 - 0,3947369 atm, a una temperatura no mayor a 60°C para producir una mezcla;
 - iii) concentrar la mezcla del paso ii) a 1/3 de su volumen inicial y agregar acetato de etilo para producir una suspensión que tenga el mismo volumen como el volumen inicial de la mezcla del paso ii) y un contenido de agua, de acuerdo con Karl Fischer, de entre 0,10 y 0,15%;
 - iv) enfriar la suspensión obtenida en el paso iii) hasta una temperatura dentro del rango de 0,5°C, para obtener un sólido;
 - v) filtrar el sólido del paso iv);
 - vi) resuspender el sólido el paso v) en acetato de etilo;

- vii) enfriar la suspensión del paso vi) hasta una temperatura dentro del rango de 5 - 10°C; y
- viii) filtrar y secar el precipitado del paso vii) en un horno a 70°C para producir la forma cruda (A) de clorhidrato de lercanidipina.
4. El método de la Reivindicación 3, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso de reacción b) se lleva cabo a una temperatura entre -5 y +5°C.
5. El método de las Reivindicaciones 3 - 4, **CARACTERIZADO PORQUE** el cloruro en el paso a) es cloruro de tionilo.
6. El método de las reivindicaciones 3 - 5, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso de resuspensión c) vi) comprende la agitación a 60-65°C por cerca de una (1) hora.
7. Un método para producir la forma cruda (B) de clorhidrato de lercanidipina de la reivindicación 2, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende los pasos de:
- a) hacer reaccionar el ácido 2,6-dimetil-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico con un cloruro seleccionado del grupo que consiste de cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo en un solvente dipolar, aprótico seleccionado de dimetilformamida y un solvente polar aprótico seleccionado de acetato de etilo para producir el cloruro de carbonilo correspondiente;
- b) hacer reaccionar in situ el cloruro del paso a) con el alcohol 2, N-dimethyl-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propilo para formar clorhidrato de lercanidipina crudo; y
- c) aislar el clorhidrato de lercanidipina crudo del paso b) y recuperar la forma cruda (B) de clorhidrato de lercanidipina, en donde el paso c) consiste esencialmente de los siguientes pasos:
- i') lavar el clorhidrato de lercanidipina crudo del paso b) con agua;
- ii') remover al agua del paso i'), por reflujo azeotrópico para producir una mezcla que tiene un contenido de agua de cerca del 2%, medido de acuerdo con Karl Fischer;
- iii') concentrar la mezcla del paso ii) a 3/4 de su volumen inicial y agregar acetato de etilo para producir una solución que tenga el

mismo volumen del volumen inicial de la mezcla del paso ii') y un contenido de agua, de acuerdo con Karl Fischer, de entre 0,9 y 1,1%;

- iv') enfriar la solución obtenida en el paso iii') hasta una temperatura dentro del rango de 0 - 5°C, para obtener un sólido;
- v') filtrar el sólido del paso iv');
- vi') re-suspender el sólido del paso v') en acetato de etilo;
- vii') enfriar la suspensión del paso vi') hasta una temperatura dentro del rango de 5 - 10°C; y
- viii') filtrar y secar el precipitado del paso vii') en un horno a 70°C para producir la forma cruda (B) del clorhidrato de lercanidipina.

- 8. El método de la reivindicación 7, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso de reacción b) se lleva cabo a una temperatura entre -5 y +5°C.
- 9. El método de las reivindicaciones 7 - 8, **CARACTERIZADO PORQUE** el cloruro es cloruro de tionilo.
- 10. El método de las reivindicaciones 7 - 9, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso de re-suspensión c) vi') comprende agitación a 60 - 65°C por cerca de una (1) hora.
- 11. La forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina **CARACTERIZADA PORQUE** tiene:
 - Un patrón de difracción de rayos X, a una longitud de onda λ , en la cual las distancias, proporciones (I/I_0), y los ángulos 2θ de picos significativos se reportan en la siguiente tabla:

D(X)	Intensidad Relativa (I/I_0)	Ángulo 2θ
9,3	35	9,5
6,0	45	14,7
5,49	65	16,1
4,65	52	19,1
4,27	74	20,8
3,81	41	23,4
3,77	100	23,6
3,58	44	24,8
3,54	29	25,2

- Un punto de fusión de 207-211°C determinado como picos DSC.

12. Un método de producir la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina de acuerdo con la Reivindicación 11, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende los pasos de:
- d'') agregar acetonitrilo a la Forma cruda (A) de clorhidrato de lercanidipina como se reivindica en la Reivindicación 1 o la Forma cruda (B) de clorhidrato de lercanidipina como se reivindica en la Reivindicación 2 y calentando bajo reflujo con agitación de la mezcla para formar una solución;
 - e'') enfriar la solución del paso d'') a temperatura ambiente y agitar a la misma temperatura hasta que la concentración de clorhidrato de lercanidipina disuelto en el solvente de cristalización sea $\leq 2\%$; y
 - f'') recuperar por filtración el sólido del paso e'') y secar ese sólido filtrado en un horno a 70°C para producir la Forma (II) del clorhidrato de lercanidipina.
13. El método de la Reivindicación 12, **CARACTERIZADO PORQUE** en el paso e'') la agitación se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas.
14. Un método para producir la Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina de acuerdo con la Reivindicación 11, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende:
- d''') agregar etanol con un contenido de agua por debajo del 10% por peso de clorhidrato de lercanidipina y hacer reflujo para producir una solución;
 - e''') enfriar la solución a una temperatura entre 20 y 40°C y agitar hasta que la concentración de clorhidrato de lercanidipina disuelta en el solvente de cristalización sea $\leq 2\%$;
 - f''') filtrar el sólido obtenido en el paso e''') y secar el producto filtrado en un horno a 70°C obteniendo así la Forma (II) de clorhidrato de lercanidipina.
15. El método de la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** el contenido de agua del solvente en el paso d''') está entre 5 y 10%.
16. Un método para producir Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina de acuerdo con la Reivindicación 11, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende:

- d''''') disolver el clorhidrato de lercanidipina crudo o la Forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina a una temperatura entre 20 y 70°C en un solvente polar prótico seleccionado de un alcohol que se haya seleccionado del grupo que consiste de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, o un solvente dipolar aprótico seleccionado de N-metilpirrolidona que contenga hasta 50% por peso de agua para producir una solución;
- e''''') agitar la solución a temperatura entre 20 - 25°C del paso d''''') hasta que la concentración de clorhidrato de lercanidipina disuelto en el solvente de cristalización sea de $\leq 2\%$;
- f''''') recuperar el sólido del paso e''''') por filtración y secar en un horno a una temperatura de 70°C para producir la Forma (II) de lercanidipina.
17. El método de la Reivindicación 16, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende además el irradiar con ultrasonido y/o agregar semillas cristalinas de Forma (II) al paso e''''').
18. El método de la reivindicación 16 ó 17 **CARACTERIZADO PORQUE** comprende además agregar hasta 60% de agua a la solución del paso d''''').
19. La Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina de acuerdo con la Reivindicación 11, **CARACTERIZADA PORQUE** tiene un tamaño promedio de partícula de D(50%) 2-8 μm y D(90%) $< 15 \mu\text{m}$.
20. Una composición farmacéutica anti-hipertensiva **CARACTERIZADA PORQUE** comprende (1) la Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina de acuerdo con la Reivindicación 11, opcionalmente otras formas de lercanidipina, y (2) al menos un componente seleccionado del grupo que consiste de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un edulcorante, un preservativo, una tintura, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente de dispersión, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un lubricante, un plastificante, y un aceite comestible.
21. Una forma de dosificación unitaria, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende la composición farmacéutica anti-hipertensiva de la Reivindicación 20, en la cual la composición comprende 0,1 a 400 mg de la Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina.

22. La forma de dosificación unitaria de la Reivindicación 21, **CARACTERIZADA PORQUE** la composición comprende de 1 a 20mg de la Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina.
23. La forma de dosificación unitaria de la Reivindicación 22, **CARACTERIZADA PORQUE** la composición comprende de 5 a 40 mg de la Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina.
24. La Forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina **CARACTERIZADA PORQUE** tiene:
- Un patrón de difracción de rayos X, a una longitud de onda λ , en la cual las distancias, proporciones (I/I₀), y los ángulos 2 θ de picos significativos se reportan en la siguiente tabla:

D(X)	Intensidad Relativa (I/I ₀)	Ángulo 2 θ
16,3	83	5,4
6,2	47	14,2
4,78	29	18,6
4,10	63	21,7
4,06	36	21,9
3,90	100	22,8

- Un punto de fusión determinado como picos DSC de 197-201°C, para uso en un método de tratamiento anti-hipertensivo.
25. Un método para producir la Forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina de la Reivindicación 24, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende:
- a) agregar isopropanol que contenga un máximo de 5% de agua (v/v) a una Forma A ó B de clorhidrato de lercanidipina y calentar bajo reflujo y con agitación para producir una solución clara;
 - b) enfriar la solución del paso a) y agitar hasta que la concentración de clorhidrato de lercanidipina se disuelva en el solvente de cristalización $\leq 2\%$;
 - c) recuperar el sólido obtenido del paso b) y secar ese sólido para producir la Forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina.

26. El método de acuerdo con la Reivindicación 25, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso c) comprende el filtrado del sólido obtenido del paso b), lavar el sólido con isopropanol.
27. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25 o 26, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso a) comprende además el filtrado de la solución calentada.
28. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25-27, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso b) comprende el enfriado de la solución a una temperatura entre 30 y 40°C.
29. El método de acuerdo con las Reivindicaciones 25-28, **CARACTERIZADO PORQUE** el paso b) comprende además la agitación durante un período de 12-48 horas.
30. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25-29, **CARACTERIZADO PORQUE** el secado en el paso c) se hace en un horno.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.

Abogado

MAGDA SALZBURG GARROS

ASUNTO	Radicación	04-009319
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	011

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
No. Sol. Internacional		PCT/EP02/08699	Cap. II
Fecha de Presentación Internal.		05-08-2002	

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 182-278 y 297	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 279-296	como se radicó inicialmente
	Folios 362-368	como se radicó el 27-05-2010
Prioridad:	Folio 1	ITALIA, MI2001A001726, 06-08-2001
Respuesta del solicitante:	Folio 347-361	como se radicó el 27-05-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Nuevas formas polimórficas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina y proceso para su preparación (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener formas cristalinas del clorhidrato de lercanidipina en forma pura y reproducible o uniforme (sin que exista variabilidad lote a lote en sus propiedades fisicoquímicas como punto de fusión y solubilidad) que sean útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas (folios 204-206 y 217-218; pág. 4-6 y 17-18).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina y los métodos de preparación de las mismas, las formas cristalinas (I) y (II) de clorhidrato de lercanidipina y los métodos de preparación de las mismas, y una composición farmacéutica que comprende (1) clorhidrato de lercanidipina cristalino (seleccionada de la forma cristalina I, II y combinaciones de las mismas) y opcionalmente otras formas de lercanidipina y (2) al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D211/90, A61K 31/44, A61P9/12.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 3, literal c), numeral iv) se señala "*una temperatura dentro del rango 0,5°C*", pero es "*una temperatura dentro del rango 0-5°C*" de acuerdo con la correspondiente anterior reivindicación 10 (folio 282), por tanto, es necesario revisar y corregir.

En la reivindicación 14, literal d'') se señala "*agregar etanol con un contenido de agua por debajo del 10% por peso de clorhidrato de lercandipina...*", pero es "*agregar etanol con un contenido de agua por debajo del 10% en peso al clorhidrato de lercandipina ..*" tal como se señala en la descripción (folio 228; pág 28) y en la correspondiente anterior reivindicación 48 (folio 291; pág 91).

En la reivindicación 19 se define que la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina está caracterizada por un tamaño promedio de partícula de D(50%) 2-8µm y D(90%) <15 µm.; no obstante, tal tamaño de partícula no es una característica de dicha forma cristalina (II), ya que la descripción señala que este es el tamaño de partícula producido al someter a micronización la forma cristalina (I) o la forma cristalina (II) (folio 233; pág. 33, lín. 12-15), es decir, no es el tamaño de partícula natural de tal forma cristalina sino un tamaño modificado por micronización para cualquiera de las formas cristalinas, siendo entonces necesario eliminar tal reivindicación.

En la reivindicación 20, se reclama una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina y opcionalmente otras formas de lercanidipina; pero, existe falta de claridad y concisión al no señalar cuáles y cuántas son las otras formas de lercandipina en tal composición. Así, es necesario definir de manera específica cuáles y cuántas son las otras formas de lercandipina contenidas en la composición de acuerdo con las composiciones que soportan la invención en la descripción

En la reivindicación 24, se reclama la forma cristalina (II) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X, punto de fusión por DSC y por ser para uso en un método de tratamiento; no obstante, dado que el uso no es una característica esencial que defina una forma cristalina, debe ser eliminada tal alusión al uso como característica.

En las reivindicaciones 25-30 es necesario cambiar la numeración de los literales "a), b) y c)" por "d), e) y f)", como se ha venido señalando para tal proceso en la descripción (folio 225-226; pág. 25-26) y en el capítulo reivindicatorio anterior (folio 286; pág. 86, reivindicación 27).

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. 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 06-08-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5912351	anhydrous 1,4-dihydropyridines and salts thereof	15-06-1999
D2	Bibliografía 1	preformulación. propiedades físicas. polimorfismo	1985

Bibliografía 1. Farmacia Remington 2. Preformulación, Propiedades físicas, Polimorfismo: 17ª Edición; 1985; Pág. 1912-1913, 1915-1916.

D1 http://worldwide.espacenet.com/searchResults?DB=EPODOC&locale=en_EP&ST=advanced&compact=false&PN=US5912351, se refiere a compuestos anhidros derivados de 1,4-dihidropiridinas de fórmula I y sales de los mismos, métodos para su preparación, su uso terapéutico como antihipertensivos y en lesiones vasculares ateroscleróticas, y composiciones farmacéuticas que los contienen (portada y col. 1).

D2 folios 331-335, se refiere al polimorfismo como un parámetro básico y de rutina en la investigación y conocimiento de los fármacos, durante los estudios preliminares de preformulación de medicamentos, para determinar la cantidad de polimorfos, su estabilidad relativa, sus propiedades, métodos de preparación de cada forma, métodos de identificación de las formas cristalinas, efectos sufridos por operaciones de procesos en formas farmacéuticas e interacciones con componentes de la formulación (folios 331-335; Pág. 1912-1916).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

- Se solicita en la reivindicación 24 la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina, caracterizada por 6 valores dados de relaciones I/Io y de ángulos 2Θ de los picos significantes en un patrón de difracción de rayos X, y por el punto de fusión por DSC.

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del Estado de la Técnica	
SOLICITUD	D1
Forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina.	Forma cristalina de clorhidrato de lercanidipina anhidra (col 7, lín 50-53, col 11 ej 3)
Caracterizada, por	Caracterizada por
- 6 valores dados de relaciones I/Io y de ángulos 2Θ de los picos significantes en un patrón de difracción de rayos X.	- No esta caracterizada por patrón de difracción de rayos X
- Punto de fusión de (207-211)°C por DSC	- Sin punto de fusión por DSC
NOTA: en dos muestras el punto de fusión ((sin DSC)) 186,8°C, (185,9-186,8)°C (folio 276: pág. 76)	- Punto de fusión ((sin DSC)) (186-188)°C (col 11, ej 3)

El documento D1 divulga una forma cristalina de clorhidrato de lercanidipina que tiene un punto de fusión de ((sin DSC)): (186-188)°C (col. 11, ej. 3), sin que se haya caracterizado por su diagrama de difracción por rayos X, ni por su punto de fusión por DSC.

Sin embargo, se aclara que aunque en el capítulo reivindicatorio de la solicitud la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina reclamada no se caracteriza por el punto de fusión (sin DSC), en la descripción se indica que esta forma (I) se caracteriza por puntos de fusión (sin DSC) de 186,8°C y (185,9-186,8)°C, tomados en dos muestras (folio 276; pág. 76). Es decir, con la misma característica de punto de fusión (sin DSC) que la de D1

Adicionalmente, se encuentra:

- Que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina reclamada se puede obtener por recristalización desde etanol con posibilidad de recristalizarla desde un alcoholC₁₋₅ que tenga como máximo 5% de agua (folio 226-227, 249; pág. 26-27, 49, ej. 5); y la de D1 es obtenida por recristalización desde etanol al 99% (col 11, ej. 3). Es decir, tanto en la solicitud como en D1 se obtiene la misma forma cristalina de clorhidrato de lercanidipina
- Que la descripción indica que *“la forma (I) de clorhidrato de lercanidipina fue representada por una tableta de Zanedip^R correspondiente a 10 mg de clorhidrato de lercanidipina”* (folio 272; pág. 72) y el solicitante aclara en su respuesta que *“el Zanedip^R es la marca comercial de clorhidrato de lercanidipina, en su presentación de tabletas de 10 mg, que se produce y se comercializa y corresponde a la forma (I)”* (folio 348; pág. 2 de respuesta). Es decir, que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina ya existía en el producto Zanedip^R.

Por lo anterior, se encuentra que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina reclama no es nueva de acuerdo con D1, aun cuando su patrón de difracción y su punto de fusión por DSC no se habían divulgado en el arte previo (D1); por tanto, definir el mismo compuesto de D1 por otros parámetros no le da novedad al mismo.

- Se solicita en las reivindicaciones 11 y 19 la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina, caracterizada por 9 valores dados de relaciones I/I₀ y de ángulos 2Θ de los picos significantes en un patrón de difracción de rayos X, y por el punto de fusión por DSC.

Y en las reivindicaciones 20-23 una composición farmacéutica y forma de dosificación que contienen tal forma cristalina (II) opcionalmente con otras formas de lercanidipina.

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

SOLICITUD	D1
Forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina,	Forma cristalina de clorhidrato de lercanidipina anhidra (col 7, lín. 50-53; col 11, ej 3)
Caracterizada por	Caracterizada por
- 9 valores dados de relaciones I/I ₀ y de ángulos 2Θ de los picos significantes en un patrón de difracción de rayos X.	- No está caracterizada por patrón de difracción de rayos X
- Punto de fusión por DSC (207-211)°C	- Sin punto de fusión por DSC
NOTA: en dos muestras el punto de fusión ((sin DSC)): 194,3°C. (190.6-192.4)°C (folio 276; pág. 76)	- Punto de fusión ((sin DSC)), de (185-190)°C (col 7, lín 50-53), en ej 3 (186-188)°C (col. 11).

En el estado de la técnica se encuentra D1 que divulga una forma cristalina de clorhidrato de lercanidipina anhidra que tiene un punto de fusión ((sin DSC)) dentro del rango de (185-190)°C (col. 7, lín 50-53), tal como se señala en el cuadro comparativo, sin que se haya caracterizado por su diagrama de difracción por rayos X, ni por su punto de fusión por DSC. Revelando D1 además formulaciones farmacéuticas que la contienen (col. 20, lín. 31-33).

Sin embargo, se aclara que aunque en el capítulo reivindicatorio de la solicitud la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina reclamada no se caracteriza por el

punto de fusión (sin DSC), en la descripción se indica que esta forma (II) se caracteriza por puntos de fusión (sin DSC) de 194,3°C, (190,6-192,4)°C, tomados en dos muestras (folio 276; pág. 76).

Adicionalmente, se encuentra:

- Que la solicitud señala y reconoce la presencia de cantidades variables de la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercandipina en las formas de clorhidrato de lercandipina obtenidas por métodos previamente conocidos, lo que ocasionó inconsistencias en la reproducibilidad de las características fisicoquímicas del clorhidrato de lercandipina lote a lote, y aun entre lotes producidos por el mismo procedimiento (folio 217; pág. 17, párrafo 2).
- Que la solicitud indica que la lercanidipina comercialmente disponible se produce por los métodos conocidos de producir clorhidrato de lercanidipina de acuerdo con documentos como US5767136, US5912351 (D1) (folio 202; pág. 2, párrafo 2).
- Que la solicitud indica que el documento US5767136 (*correspondiente también a US5912351: D1*) divulga una forma cristalina de clorhidrato de lercanidipina con punto de fusión (sin DSC) de (186-188)°C, y señala que en la solicitud se preparan una serie de mezclas en relación 9:1 a 3:7 de las formas(I) y (II), donde se obtienen puntos de fusión (sin DSC) entre (188-194,2)°C, indicando que estas mezclas tienen puntos de fusión (sin DSC) en el mismo rango de la forma conocida (folio 276; pág. 76). Por tanto, esto confirma que la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina ya se encontraba en la forma cristalina conocida del estado de la técnica D1, como se señala y se reconoce en la solicitud (folio 217; pág. 17, párrafo 2), causando variaciones leves en el rango de puntos de fusión (sin DSC) de las formas conocidas como se muestra en la solicitud (folio 276; pág. 76).

En consecuencia, de acuerdo con lo divulgado por D1 y lo señalado por la solicitud, la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercandipina no es nueva aun cuando su patrón de difracción y su punto de fusión por DSC no se habían divulgado en el arte previo (D1) y definirla ahora por tales parámetros no le da novedad, como tampoco es nueva la composición farmacéutica y forma de dosificación que contiene tal forma cristalina (II) junto con otras formas de lercandipina; por tanto, tal materia no cumple el requisito de novedad.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-2 las formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina, caracterizadas por tener un punto de fusión por DSC dado [(150-152)°C y (131-135)°C, respectivamente] y un contenido de acetato de etilo dado [(3-4)% y (0,3-0,7)%, respectivamente].

En el estado de la técnica se encuentra D1 que divulga una forma sólida cruda de clorhidrato de lercanidipina que es adecuada para preparar formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina, donde la forma sólida cruda se ha preparado utilizando acetato de etilo como solvente (folio 323, 325; col. 7, 11); encontrando que esta forma cruda de D1, de acuerdo con la solicitud (folio 221; pág. 21) es denominada la forma cruda (C) cuyo punto de fusión por DSC es (186-192)°C y tiene un contenido de acetato de etilo de (0-0,1)%.

Así, la solicitud se diferencia de D1 en que señala específicamente las formas sólidas crudas A y B de clorhidrato de lercanidipina, cada una caracterizada por su punto de fusión por DSC y contenido de acetato de etilo.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otras formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina, que también permiten obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina, con resultados comprobables a los obtenidos con la forma (C) de D1 (folios 216, 248-254; pag. 16, 48-54, ej. 4-11).

De forma que, el Problema Técnico Objetivo de la solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otras formas sólidas crudas de clorhidrato de lercanidipina, que también permitan obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina.

Sin embargo, se aclara que para un experto en la materia está en la investigación de rutina la optimización de procesos de obtención de formas cristalinas, como lo señala D2 (folio 333; pág. 1913), estableciendo cambios apropiados en las condiciones o variables del proceso de obtención de una forma sólida cruda que lo conlleven a obtener otras formas sólidas crudas diferentes a las de D1, sabiendo de antemano que encontrará diferencias en las propiedades físicas (como su solubilidad, punto de fusión, contenido de solventes, entre otras) correspondientes entre las diferentes formas sólidas crudas encontradas y las existentes, tal como se reconoce en la descripción (folio 220-225; pág. 20-25), para lograr así, otras formas solidas crudas alternativas en la preparación de formas cristalinas.

En consecuencia, la materia reclamada no es inesperada, porque el experto en la materia enfrentado al problema de obtener otras formas sólidas crudas de clorhidrato de lercanidipina que también permitan obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina, cambiaría las condiciones de preparación de la forma solida cruda de D1 mediante investigación de rutina (como es reconocido por un experto en la materia y como lo señala también D2) con la expectativa razonable de lograr otras formas solidas crudas diferentes y alternativas a la divulgada por D1, tal como se obtiene en la solicitud; por lo que, las formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina solicitadas no tienen nivel inventivo.

- Se solicita en las reivindicaciones 3-6 un método para producir la forma sólida cruda (A) de clorhidrato de lercanidipina y en las reivindicaciones 7-10 un método para producir la forma sólida cruda (B) de clorhidrato de lercanidipina, caracterizados por:

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

SOLICITUD	D1
Métodos para producir las formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina	Método para producir una forma solida cruda de clorhidrato de lercanidipina (denominada forma C en la solicitud, folio 221; pag. 21)
a reaccionar el ácido 2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico con un cloruro (seleccionado de cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo) en el solvente dipolar aprótico dimetilformamida y en el solvente polar aprótico acetato de etilo, para producir el correspondiente cloruro de carbonilo,	a reaccionar el ácido 2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico con un cloruro (como cloruro de tionilo ó cloruro de oxalilo) en un solvente aprótico (como dimetilformamida) para producir el correspondiente cloruro de carbonilo,
b reaccionar in situ el cloruro obtenido en el paso a con 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2propilo para formar el clorhidrato de lercanidipina crudo y	b reaccionar el cloruro obtenido en el paso a con 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2propilo en un solvente aprótico (como acetato de etilo) para formar el clorhidrato de lercanidipina crudo y

c. aislar el clorhidrato de lercanidipina crudo obtenido en el paso b y recuperar la forma cruda (A ó B) de clorhidrato de lercanidipina Este paso consiste de los pasos i-viii (para la forma cruda A) ó de los pasos i'-viii' (para la forma cruda B), que básicamente se refieren a - lavar con agua el clorhidrato de lercanidipina crudo - remover el agua - concentrar la mezcla - enfriar para obtener el sólido y filtrar - resuspender el sólido en acetato de etilo - enfriar la suspensión - filtrar y secar el sólido para obtener cada una de las formas solidas crudas (A o B) del clorhidrato de lercanidipina	c. aislar el clorhidrato de lercanidipina crudo resultante Este paso se realiza básicamente mediante los pasos de - lavar secuencialmente con salmuera, con solución de carbonato de sodio, con ácido clorhídrico 1N y con salmuera - secar sobre sulfato de sodio anhidro, - filtrar y evaporar bajo vacío para cristalice el producto crudo de clorhidrato de lercanidipina (col 11, 20-21)
---	--

En el estado de la técnica se encuentra D1 que divulga un proceso donde se produce una forma solida cruda de clorhidrato de lercanidipina (denominada forma C en la solicitud, folio 221; pág. 21). tal como muestra en el cuadro comparativo.

Así, a solicitud se diferencia de D1 en el paso c. de aislar y recuperar las formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina (etapas específicas i-viii para la forma cruda A ó i'-viii' para la forma cruda B).

Y el efecto técnico que proporciona tal diferencia es lograr obtener otras formas sólidas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina, que también permiten obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina, con resultados comprables a los obtenidos con la forma (C) de D1 (folios 216, 248-254; pag. 16, 48-54, ej. 4-11).

Así, el problema técnico objetivo de la solicitud es cómo lograr obtener otras formas sólidas crudas de clorhidrato de lercanidipina, que también permitan obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina.

No obstante, se aclara que para un experto en la materia está en la investigación de rutina la optimización de procesos de obtención de formas cristalinas, como lo señala D2 (folio 333; pág. 1913), estableciendo cambios apropiados en la etapa de aislar y recuperar una forma sólida cruda que lo conlleven a obtener otras formas sólidas crudas diferentes a las de D1, sabiendo de antemano que encontrará diferencia en las propiedades físicas (como su solubilidad, punto de fusión, contenido de solventes, entre otras) correspondientes entre las diferentes formas sólidas crudas, tal como se reconoce en la descripción (folio 220-225; pág. 20-25), para lograr de tal manera otras formas solidas crudas alternativas en la preparación de formas cristalinas.

Por ende, la materia reclamada no es inesperada, porque el experto en la materia enfrentado al problema de cómo obtener otras formas sólidas crudas de clorhidrato de lercanidipina que también permitan obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina cambiaría las condiciones de D1 en la etapa de aislar y recuperar la forma sólida cruda mediante investigación de rutina (como es reconocido por un experto en la materia y como lo señala también D2) con la expectativa razonable de lograr otras formas solidas crudas diferentes y alternativas a la divulgada por D1, tal como se obtiene en la solicitud, por lo que, los procesos reclamados de preparación de formas crudas de clorhidrato de lercanidipina no tienen nivel inventivo.

➤ Se solicita en las reivindicaciones 12-18, métodos para producir la forma cristalina (II) del clorhidrato de lercanidipina, y en las reivindicaciones 25-30, un método para producir la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina.

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

SOLICITUD	D1
Métodos para producir la forma cristalina (II) del clorhidrato de lercanidipina (<i>por recristalización</i>) pasos d'' a f'', d''' a f''' o d'''' a f''''')	Método para producir una forma cristalina del clorhidrato de lercanidipina (<i>por recristalización</i>)
d adicionar a una forma cruda de clorhidrato de lercanidipina un solvente y calentar producir una solución en d'' acetonitrilo, en d''' etanol con máx 10% de agua o en d'''' un solvente polar prótico (u n alcoholC ₁₋₃) ó dipolar aprótico (N-metilpirrolidona) con máx 50% de agua	La forma cruda de clorhidrato de lercanidipina (<i>forma C</i>) se recristaliza desde etanol al 99% (col 22 ej 3) O la forma cruda de clorhidrato de lercanidipina (<i>forma C</i>) se puede recristaliza en dos pasos, sin tener en cuenta la secuencia desde una solución de la forma cruda (col 7, 8 20 -paso d- y 22)
e enfriar y agitar (<i>precipitación</i>) hasta que la concentracion del clorhidrato de lercanidipina disuelto sea ≤ 2% y	- en un solvente aprotico (acetato de metilo, acetato de etilo o acetona y similares) y - en un solvente prótico (un alcohol C ₁₋₄ y similares, solos o en mezcla y opcionalmente en mezcla con agua)
f filtrar y secar el sólido de la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina	
Método para producir la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina (<i>por recnstalización</i>)	Métodos para producir una forma cristalina del clorhidrato de lercanidipina (<i>por recnstalización</i>)
d adicionar a una forma cruda de un alcohol C ₁₋₅ con máx 5% de agua, calentar a reflujo con agitación y producir una solución clara,	La forma cruda de clorhidrato de lercanidipina (<i>forma C</i>) se recristaliza desde etanol al 99% (col 22. ej 3)
e enfriar y agitar la anterior solución (<i>precipitación</i>) hasta que la concentracion del clorhidrato de lercanidipina disuelto sea ≤ 2%. y	Otros próticos adecuados para la recristalización son alcoholesC ₁₋₅ y similares, solos o en mezcla, y opcionalmente en mezcla con agua (col 7-8)
f filtrar y secar el solido de la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina	

En el estado de la técnica se encuentra D1 que divulga un proceso de obtención por recristalización de una forma cristalina anhidra de clorhidrato de lercanidipina, caracterizado porque parte una forma cruda de clorhidrato de lercanidipina para la recristalización desde etanol al 99% ó desde una solución del compuesto en un solvente prótico (un alcohol C₁₋₄ y similares, solos o en mezcla, y opcionalmente con agua) y un solvente aprótico (acetato de metilo, acetato de etilo o acetona, y similares), tal como se muestra en la tabla comparativa; obteniendo una forma cristalina anhidra de clorhidrato de lercanidipina que es biodisponible y eficaz (col. 8, 18), estable térmicamente y no higroscópica (col 19-20), que puede ser administrada en formulaciones farmacéuticas con excipientes farmacéuticamente aceptables (col. 8-9)

Así que, la solicitud se diferencia de D1 en que divulga pasos concretos de la recristalización (pasos d-f ó d''-f'', d'''-f''' ó d''''-f'''''), especificando las condiciones (solventes, temperaturas, condiciones de precipitación, filtración y secado) para obtener las formas cristalinas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipina.

Y el efecto técnico que proporciona tal diferencia es lograr obtener formas anhidras cristalinas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipina en forma pura y reproducible o uniforme (sin variabilidad en sus propiedades físicas y químicas), que son útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas (folios 204-206 y 217-218; pág. 4-6 y 17-18).

Así, el problema técnico objetivo de la solicitud es cómo obtener formas cristalinas específicas del clorhidrato de lercanidipina en forma pura y reproducible o uniforme (sin variabilidad en sus propiedades físicas y químicas) que sean útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Pero, se aclara que para un experto en la materia es de rutina preliminar determinar las diferentes formas cristalinas de un compuesto y mediante investigación de rutina optimizar los procesos de recristalización de las formas cristalinas encontradas, modificando las condiciones (solvente de cristalización, temperatura, agitación, tiempos, filtraciones, etc.) a condiciones apropiadas que permitan asegurar pureza, uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado, monitoreando las formas cristalinas obtenidas por medio ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, puntos de fusión, etc., como lo señala D2 (folios 333-335; pág. 1913, 1915-1916).

Por consiguiente, la materia reclamada no es inesperada, porque el experto en la materia enfrentado al problema de cómo obtener formas cristalinas específicas del clorhidrato de lercanidipina en forma pura y reproducible o uniforme (sin variabilidad en sus propiedades físicas y químicas) que sean útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas, optimizaría mediante investigación de rutina el proceso de recristalización de D1, modificando y definiendo de forma concreta las condiciones (solvente de cristalización, temperatura, agitación, tiempos, filtraciones, etc.) que permiten asegurar pureza, uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida, tal como se obtiene en la solicitud; por lo que, los procesos de recristalización reclamados no tienen nivel inventivo.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 362-368), en el que ha tratado de concretar la materia reclamada, agrupando características de reivindicaciones dependientes en las independientes y eliminando las reivindicaciones que caracterizaban inadecuadamente las composiciones y formas de dosificación; capítulo que es aceptado por la Oficina.

- En relación con la duda de la descripción, si en el producto ya conocido Zanedip^R es normal y común que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina esté contenida en su formulación, por la frase *"la forma (I) de clorhidrato de lercanidipina fue representada por una tableta de Zanedip^R correspondiente a 10 mg de clorhidrato de lercanidipina"* (folio 272; pág. 72); el solicitante responde:

Que "el Zanedip^R es la marca comercial de clorhidrato de lercanidipina, en su presentación de tabletas de 10 mg, que se produce y se comercializa y corresponde a la forma (I)" (folio 348; pág. 2 de respuesta).

Por tanto, aclarada tal duda, se encuentra que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina ya existía en el producto Zanedip^R y por tanto no es nueva, siendo entonces afectada por novedad, tal como se explica en el respectivo numeral.

- En relación con la falta de novedad de la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina, el solicitante señala:

Que la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina reclamada está caracterizada por el punto de fusión específico y el patrón de XRD, pero que Ésta forma con tales características no está divulgada en los documentos citados; por tanto, encuentra que es novedosa (folio 353; pag.7 de respuesta).

Al respecto, se aclara que de acuerdo con lo divulgado por D1 y lo señalado por la solicitud, la forma cristalina (II) de clorhidrato de lercanidipina no es nueva, ya que se presentaba en formas de clorhidrato de lercanidipina obtenidas por métodos previamente conocidos (D1), causando variaciones en el rango de puntos de fusión de las formas conocidas como se muestra en la solicitud. Y definirla ahora por su patrón de difracción y su punto de fusión por DSC, parámetros no divulgados en el arte previo (D1), no le da novedad.

- En relación con la falta de nivel inventivo de las formas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina, el solicitante señala:

- Que estas formas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina tienen solubilidad más alta y velocidad de secado más rápido, compara con la forma C cruda conocida
- Que estas formas(A) y (B) hacen más fácil los procesos de recristalización de la forma polimórfica II,
- Que estas formas(A) y (B) requieren menos solvente en los procesos de recristalización
- Que el uso de menos solventes incrementa el rendimiento de las formas recristalizadas

Por lo cual considera que tales formas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina son patentables sobre los documentos del arte previo (folios 350-351, 353; pág. 4-5 y 7 de respuesta).

Respecto a las anteriores observaciones, se aclara que no existen datos comparativos en la solicitud que permitan reconocer dichas afirmaciones, entre las formas crudas (A) y (B) de clorhidrato de lercanidipina con la forma (C) de clorhidrato de lercanidipina; Sin embargo, de manera contraria se encuentra en la solicitud que las formas crudas (A) y (B) permiten obtener formas cristalinas de clorhidrato de lercanidipina, con resultados comprables a los obtenidos con la forma (C) de D1 (folios 216, 248-254, pag.16, 48-54, ej. 4-11). Por tanto, dichas formas crudas siguen afectadas por nivel inventivo tal como se explica en el respectivo numeral.

- En relación con la falta de nivel inventivo de la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina, el solicitante señala:

Que la nueva reivindicación 24 como se ha presentado ahora tiene que ver con la forma polimórfica (I) que tiene un rango de punto de fusión específico y un XRD peculiar para uso en un método de tratamiento antihipertensivo, y que como el uso de tal forma cristalina no está divulgado en los documentos del arte anterior, tal materia es novedosa (folios 354-355; pág. 8-9 de respuesta).

En referencia, se aclara primero que no es adecuada la caracterización de un producto por su uso, por tanto tal caracterización debe ser eliminada como se señala en las observaciones de reivindicaciones.

Segundo, se aclara que de acuerdo con los Art 14 y 21 de la Decisión 486, los usos no son patentables; y además, el hecho que el uso señalado de tal forma cristalina no esté divulgado no la hace nueva.

Tercero, dado que el solicitante aclaró que la forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipina ya existía en el producto Zanedip^R (folio 348; pág. 2 de respuesta), se encuentra que no es nueva, siendo entonces afectada por novedad, tal como se explica en el respectivo numeral.

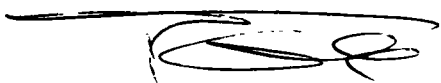
7. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US5912351	11 19-24	Novedad
		1-10, 12-18 25-30	Nivel inventivo
D2	Bibliografía 1	1-10, 12-18, 25-30	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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

CONCEPTO TECNICO No. 2532	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--