



BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "FORMA POLIMORFA DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO
DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA
CONTIENEN".-Clase C07D 231/14.-Expediente número 04-040.840.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 06 de Marzo de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones de nivel inventivo expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **218**, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

El señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → **US 5,624,941**

(D2) → **EP 0656354**

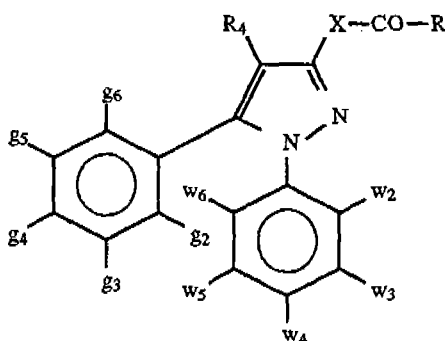
En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que la única diferencia con D1 es que en la presente solicitud se menciona un polimorfo del compuesto N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, que se caracteriza por presentar bandas de absorción en el infrarrojo y líneas en el difractograma de rayos X diferentes.

Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador dichas diferencias no le conceden un efecto técnico inesperado debido a que un experto en la materia está en la capacidad de obtener cualquier sal o forma polimórfica que el compuesto pueda adoptar.

En vista de lo anterior, inicialmente me permito presentar una vez más ante ese Despacho un resumen de las principales enseñanzas de los documentos D1 y D2, de manera que dicha información represente el punto de partida para demostrar el carácter inventivo de la materia revelada en la presente invención, con respecto a las enseñanzas de tales anterioridades.

3.1 Consideraciones con respecto a los documentos US 5,624,941 (D1) y EP 0656354 (D2)

En términos generales, el documento **D1** enseña compuestos derivados de pirazol que presentan la siguiente estructura química general:



donde los posibles significados de las variables R, g2, g3, g4, g5, g6, w2, w3, w4, w5, w6, R₄ y X, se encuentran definidos en la columna 2 de dicha anterioridad.

De manera específica, en los ejemplos 195 y 211 del documento **D1** se enseña el compuesto rimonabant, esto es, el compuesto N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, así como su método de preparación, donde la diferencia entre dichos ejemplos radica en que el segundo de ellos (ejemplo 211) enseña un método de preparación del compuesto revelado en el ejemplo 195, pero utilizando condiciones de operación diferentes (columna 80 - líneas 43 a 45 de **D1**).

Por su parte, el documento **D2** enseña el compuesto N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde se incluyen las sales de adición de ácidos tales como el clorohidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogensulfato, el dihidrogenofosfato, el metanosulfonato, el metilsulfato, el oxalato, el maleato, el fumarato, el 2-naftalenosulfonato, el gliconato, el gluconato, el citrato, el isetionato y el

paratoluensulfonato. Adicionalmente, en dicha anterioridad se enseñan una serie de procedimientos para la preparación del compuesto químico previamente mencionado.

Por último, considero de gran importancia resaltar que el documento **D2** tan sólo es una publicación parcial previa de las enseñanzas del documento **D1**, toda vez que la primera parte del ejemplo 1 del documento **D2** equivale exactamente al ejemplo 195 del documento **D1**, mientras que la segunda parte de dicho ejemplo 1 del documento **D2** equivale exactamente al ejemplo 211 del documento **D1**.

Ahora bien, con base en lo planteado previamente y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la materia técnica revelada en la presente invención con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- a) Los documentos D1 y D2 enseñan la forma cristalina I del compuesto N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, el cual es conocido bajo el nombre de rimonabant y está caracterizado porque presenta actividad farmacológica como antagonista de los receptores CB₁. Dicho compuesto se caracteriza porque presenta bandas de absorción en el espectro infrarrojo a 3265.53, 1667.78, 901.57 y 761.61 cm⁻¹ y porque presenta las siguientes líneas de difracción en el difractograma de rayos X: 9.151 (d=9.65570), 11.652 (d=7.58833), 12.323 (d=7.17682), 16.067 (d=5.51204), 16.458 (d=5.38190), 16.863 (d=5.25349), 18.387 (d=4.82130), 19.426 (d=4.56563), 20.712 (d=4.28517), 21.297 (d=4.16860), 22.922 (d=3.87660) y 27.231 (d=3.27222).
- b) Ahora bien, el problema técnico planteado en la presente invención era el de obtener un compuesto con las mismas propiedades farmacológicas del compuesto enseñado en D1 y D2 (esto es, útil en el tratamiento de la obesidad al actuar como antagonista de los receptores CB₁) pero con características fisicoquímicas adecuadas para mejorar su estabilidad, y por ende, para favorecer su utilización en la fabricación de un medicamento.

Dicho problema técnico ha sido completamente resuelto por el solicitante de la invención en cuestión mediante la obtención de la forma II del rimonabant, la cual es una novedosa forma cristalina que mantiene intactas las propiedades farmacológicas de la forma I, pero que **exhibe una estabilidad termodinámica mejorada** con respecto a dicho polimorfo conocido en el estado de la técnica.

En efecto, el solicitante ha demostrado mediante pruebas de solubilidad en metilciclohexano que la novedosa forma cristalina II del rimonabant es termodinámicamente más estable que la forma cristalina I conocida previamente en el estado de la técnica (ver página 10, tabla 6 de la descripción).

Asimismo, el solicitante llevó a cabo un estudio experimental adicional para determinar la estabilidad relativa de las formas I y II del rimonabant mediante el seguimiento de la conversión de la forma cristalina I a la forma cristalina II a diferentes temperaturas. De manera específica, el solicitante analizó el comportamiento de la fase cristalina en soluciones supersaturadas de una combinación de las formas I y II de rimonabant, usando para ello una mezcla 50/50 (p/p) de ambos polimorfos disuelta en ciclohexano a 60 y 80 °C, ó en 4-metil-2-pentanona (5%) y metilciclohexano a 60 °C. La evolución de la mezcla fue monitoreada mediante el seguimiento de una línea característica de la forma cristalina I en el difractograma de rayos X ($2\theta = 9,1$). Los resultados de dicho estudio se presentan a continuación:

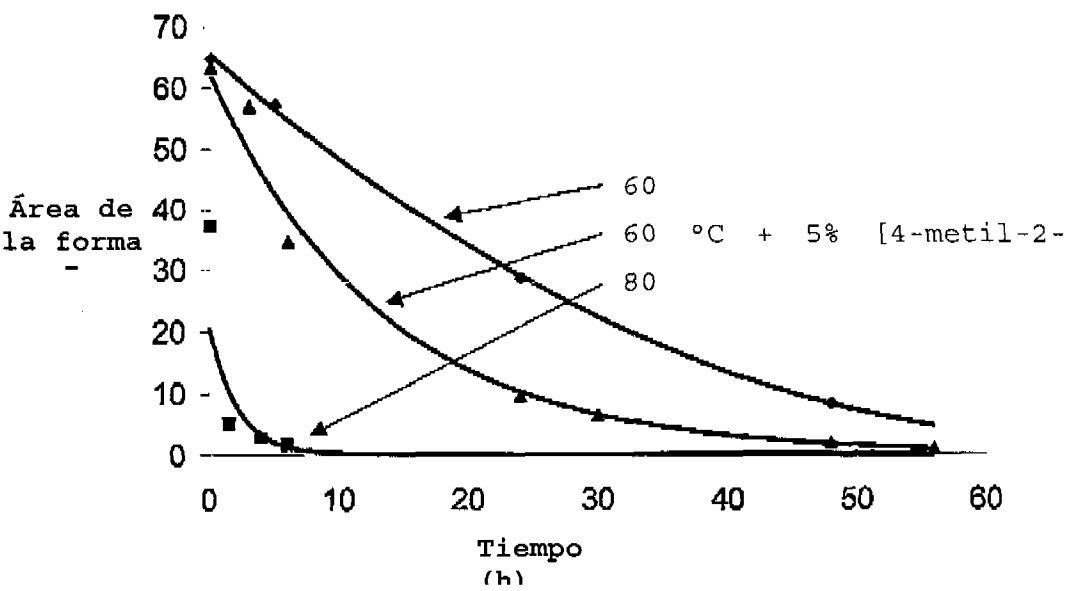


FIGURA 1. Evolución de la forma cristalina I a la forma cristalina II del rimonabant. La conversión a la forma II se completó luego de 3 días a 60 °C ó 10 horas a 80 °C en metilciclohexano puro, y antes de 3 días en metilciclohexano conteniendo 4-metil-2-pentanona a 60 °C.

Lo anterior constituye una prueba irrefutable de la **mayor estabilidad termodinámica de la forma cristalina II del rimonabant con respecto a la forma cristalina I conocida en el estado de la técnica**, hecho que para la persona versada en la materia técnica representa una clara ventaja técnica, no sólo en lo referente a su proceso industrial de síntesis, sino también en relación con las ventajosas características técnicas que le confiere a las composiciones farmacológicas que la contengan, toda vez que es bien sabido que el principio activo de un medicamento debe ser estable durante el proceso completo de preparación y eventualmente durante los largos tiempos de almacenamiento.

- c) **Ahora bien, de manera completamente contraria a lo afirmado por el señor examinador en su Concepto Técnico, me permito aclarar que la persona medianamente versada en la materia no puede anticipar la existencia de formas polimórficas de un compuesto activo cualquiera, así como tampoco puede anticipar el número de dichas formas polimórficas, sus procesos de preparación y sus propiedades fisicoquímicas específicas.**

De conformidad con lo anterior es claro entonces que la persona medianamente experta no podría de ninguna manera haber predicho la existencia de la forma II del rimonabant a partir de, por ejemplo, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

En otras palabras, es evidente que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en las enseñanzas del arte previo indicaciones técnicas que le sugieran la existencia de la forma polimórfica II del rimonabant, razón por la cual dicha persona de ninguna manera cuenta con una motivación técnica que lo lleve a realizar investigaciones tendientes a obtener dicha forma polimórfica.

Sin embargo, a pesar de lo expuesto en el párrafo anterior es claro que incluso en el caso en que la persona experta hubiera tenido la motivación para llevar a cabo tales investigaciones, de ninguna forma habría podido predecir la sorprendente estabilidad termodinámica que caracteriza a dicha nueva forma cristalina II del rimonabant.

- d) De otro lado, con respecto al proceso de obtención de la forma cristalina II del rimonabant y de acuerdo con lo expuesto en la descripción de la solicitud de patente en cuestión, es claro que para tal fin resulta necesario un paso de recristalización en presencia de un solvente o una mezcla de solventes puros

tales com metilciclohexano, acetonitrilo, 4-metil-2-pentanona y acetona, hecho que de ninguna manera es enseñado o sugerido en los documentos D1 y D2, toda vez que en dichas anterioridades únicamente se menciona el proceso de cristalización que da lugar a la obtención de la forma cristalina I del rimonabant (ver el ejemplo 211 del documento D1).

En vista de lo planteado hasta el momento es claro que el solicitante no solamente ha demostrado que el compuesto revelado en la presente solicitud no era conocido en el estado de la técnica anterior, sino que adicionalmente ha revelado las pruebas experimentales que demuestran que dicha novedosa forma cristalina II del rimonabant presenta una estabilidad termodinámica mayor que aquella mostrada por la forma polimórfica conocida en el arte previo, hecho que inequívocamente representa un efecto técnico completamente inesperado y un avance importante en el estado de la técnica.

En consecuencia, me permito manifestar que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión se caracteriza por presentar un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

Por último, considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que la lectura del Concepto Técnico N° **218** hace evidente que el análisis realizado por el señor Examinador no se ha enfocado de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener compuestos antagonistas de los receptores CB₁ con características fisicoquímicas adecuadas para mejorar su estabilidad, es decir, el señor Examinador realmente no está teniendo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

4. CONCLUSIÓN

De conformidad con los argumentos técnicos presentados anteriormente para demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, así como teniendo en cuenta las respuestas dadas a cada una de las objeciones planteadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, resulta completamente claro que se ha demostrado de manera contundente que la presente invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

22622
2000

5. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

229

~~229~~

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

Radicación No. 04040840

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/455

Concepto Técnico No. 1605

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/FR02/03765

Fecha de Presentación Internal.

04/11/02

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 87 a 113

Reivindicaciones:

Folios 114 a 121

Folios 208 a 215

como se radicó inicialmente
Modificadas como respuesta
al artículo 45.

Prioridad: Fecha: 08/11/01, país: FR, número: 01/14,579

Respuesta del solicitante: Folios 193 a 206

Folios 225 a 228

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: FORMA POLIMORFA (II) DE RIMONABANT, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN. Número de folio: 1.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de nuevas formas polimorfas de rimonabant con diferente estabilidad, diferentes propiedades físicas, espectrales y adicionalmente su procedimiento de preparación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un nuevo polimorfo de N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol-carboxamida y un procedimiento de preparación con condiciones particulares de cristalización.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/455

3. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 08/11/01

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US5624941	PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT	29/04/1997
D2	EP0656354	N-PIPERIDINO-3-PYRAZOLECARBOXAMIDE SUBSTITUÉ	29/11/1994

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que el problema técnico planteado era el de obtener un compuesto con las mismas propiedades farmacológicas del compuesto enseñado en D1 y D2, útiles en el tratamiento de la obesidad que actuara como antagonista de los receptores CB1 pero con características fisicoquímicas adecuadas para mejorar su estabilidad y por ende, para favorecer su utilización en la fabricación de un medicamento. Dicho problema técnico ha sido resuelto por el solicitante mediante la obtención de la forma II del rimonabant la cual exhibe una estabilidad termodinámica mejorada con respecto al polimorfo conocido, demostrada mediante pruebas de solubilidad (página 10, tabla 6 de la descripción). Adicionalmente, el solicitante analizó el comportamiento de la fase cristalina en soluciones supersaturadas de una combinación de las formas I y II lo cual es una prueba irrefutable de la mayor estabilidad de la forma II con respecto a la I

Se aclara al solicitante que mejorar la estabilidad de un compuesto, no se considera un efecto inesperado, toda vez que es un resultado que se encuentra dentro de las labores rutinarias para las cuales un experto medio en la materia está capacitado y realiza como parte de su trabajo de laboratorio.

- Dice el solicitante que la persona medianamente versada en la materia no puede anticipar la existencia de formas polimórficas de un compuesto activo, así como tampoco puede anticipar el número de dichas formas polimórficas, sus procesos de preparación y sus propiedades fisicoquímicas específicas. Incluso en el caso en que la persona experta hubiera tenido la motivación para llevar a cabo investigaciones, de ninguna forma hubiera podido predecir la sorprendente estabilidad termodinámica.

Se recuerda al solicitante que de hecho las anterioridades relacionadas enseñan como llevar a cabo un procedimiento para obtener una de las formas polimórficas del compuesto rimonabant, de tal forma que un experto medio en la materia sería capaz de hacer pequeños cambios en este procedimiento a sabiendas

anticipadamente de que va a llegar a la obtención de una forma polimórfica distinta con propiedades inherentes a la misma ya que si previamente se ha obtenido un polimorfo de un compuesto se podrá predecir que el compuesto puede existir en diferentes formas polimórficas con diferente estabilidad y propiedades físicas y espectrales puesto que el polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizarse en distintas formas cristalinas que hacen que difiera en la presentación de su principio activo pero su estructura química molecular no cambia sino que puede presentar infinidad de acomodaciones diversas en el espacio lo cual solamente le confiere formas cristalinas diferentes con propiedades fisicoquímicas diferentes inherentes al compuesto como tal.

- Dice el solicitante que con respecto al proceso de obtención de la forma cristalina II es claro que para tal fin resulta necesario un paso de recrystalización en presencia de un solvente o una mezcla de solventes puros, hecho que de ninguna manera es enseñado o sugerido en D1 o D2 toda vez que en dichas anterioridades únicamente se menciona el proceso de cristalización que da lugar a la obtención de la forma cristalina I (ej 211 de D1).

Se recuerda al solicitante que dentro de los conocimientos básicos para un experto medio en la materia está el hecho de que realizar cualquier modificación por pequeña que sea a un procedimiento para la obtención de un compuesto conducirá a la formación de un polimorfo y que dicho polimorfo obtenido mediante modificaciones a un procedimiento, tendrá propiedades diferentes inherentes al mismo.

5. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

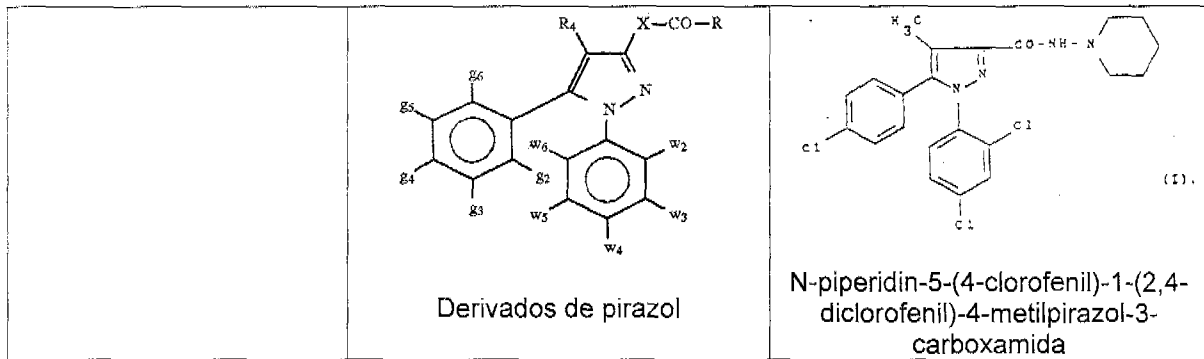
La siguiente solicitud de patente reivindica:
Reivindicaciones 1 - 3: Compuesto polimorfo cristalino de rimonabant caracterizado por bandas de absorción infrarrojo, por las líneas del difractograma de rayos X y por su pico de fusión.

Dicho compuesto está afectado por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña derivados de pirazol de fórmula (I) con actividad antiinflamatoria, analgésica y antitrombótica.

D₂ que enseña nuevos derivados de pirazol; N-piperidino 3-pirazol carboxamida sustituidos de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁	D ₂
Polimorfo cristalino de rimonabant N-piperidin-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida	SI (col 2)	SI (abstract)



La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **menciona un polimorfo del Rimonabant con absorción infrarrojo y líneas del difractograma diferentes** pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado.

El efecto técnico logrado por esta diferencia es una estabilidad termodinámica mejorada.

El problema técnico objetivo fundamental de la invención podría redefinirse en: "como lograr una estabilidad termodinámica mejorada para el rimonabant".

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el experto medio en la materia enfrentado al problema de conseguir nuevas formas polimorfas de rimonabant con diferente estabilidad, diferentes propiedades físicas, espectrales y conociendo el estado de la técnica se guiaría por los conocimientos del rimonabant y por la forma polimórfica conocida tanto por D1 como por D2, logrando así llegar a una segunda forma polimórfica que el compuesto pueda adoptar con características fisicoquímicas que inherentes al mismo.

Reivindicaciones 4 - 15: Procedimiento de preparación que consiste en disolver el rimonabant en el solvente metilciclohexano, Enfriar, bajar temperatura y filtrar los cristales

Reivindicaciones 16-17: Composición o medicamento que contiene el polimorfo en asociación con al menos un excipiente.

El procedimiento de las reivindicaciones 4-15 no puede considerarse inventivo ya que tal como lo indica el solicitante en su respuesta (folio 200 pagina 8) el rimonabant en D1 cristaliza espontáneamente a partir de un medio conformado por el solvente de la reacción el cual es metilciclohexano por lo tanto este procedimiento de cristalización difiere únicamente en la presencia de impurezas que llevara a dar como resultado el polimorfo I (respuesta del solicitante folio 201 página 9) por lo tanto no hay diferencia o ventaja inherente al procedimiento reivindicado para la obtención del polimorfo II; ya que va a cristalizar espontáneamente a partir del mismo medio tal como se realiza en D1 siendo obvio para un experto en la materia en que si realiza cambios en el uso del solvente o que si recristaliza (folio 227 ultimo párrafo) obtendrá un polimorfo diferente.

Tampoco será inventiva la composición o medicamento (reivindicaciones 16-17) que contiene el polimorfo ya que el compuesto principal no lo es.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 17 (folios: 208 a 215)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1605	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--

234

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	0440840	Fecha de presentación	04/05/2004
Nº Solicitud Internacional	PCT/FR02/03765	Fecha Solicitud Internacional	04/11/02
Nº Prioridad	01/14,579	Fecha de Prioridad	08/11/01

Palabras clave			
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A61K 31/455			
DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES			
Patente Original	WO03/040105		

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
EPOLINE	
ESPACENET	

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reiv. afectadas
ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
US5624941	Particular (X)	1-17
EP0656354	Particular (X)	1-17
LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones	

Fecha del examen	29/04/2008
------------------	------------