

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cahla.net.co
Apartado Aereo
Bogota, D.C. -Co

97
97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-022925- -00006-0000

Fecha: 2008-12-04 15:42:16 Dep: 2020 NULCREACIONE
Tra: 11 PATENTILYII Evt: 379 FASLNACIONALII
Act: 444 RLSPULSTARLQUE Folios: 11

Doctora

Alix CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF.	Expediente No.	04-022.925
	Patente de Invención:	"CRISTALES DE DERIVADO DE HIDROXINOREFEDRINA"
	Solicitante:	KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Destino: 444

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17'192.062 de Bogotá, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la Sociedad **KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en 19-48, Yoshino, Matsumoto-shi, Nagano, Japón; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante oficio No.11637, notificado por Estado de 12 de septiembre de 2008, me permito manifestar y anexar:

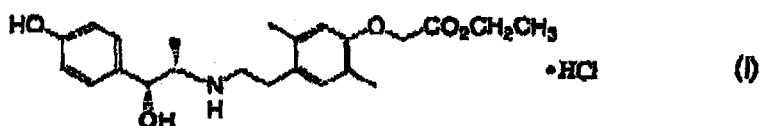
I.- Manifiesto:

REIVINDICACIONES

El examinador ha formulado objeciones a las reivindicaciones, teniendo en cuenta lo anterior se ha modificado el capítulo reivindicatorio de forma que se define de manera clara y precisa lo que se desea proteger. El nuevo capítulo reivindicatorio que se anexa se encuentra comprendido dentro del ámbito de protección original de la solicitud, es decir no incluye materia nueva.

NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

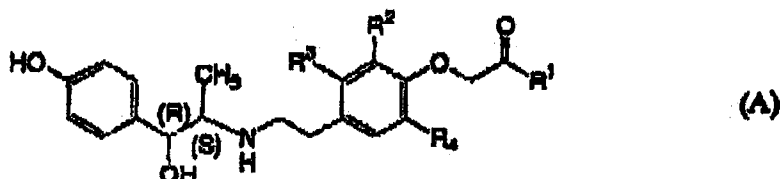
La presente invención se refiere a un compuesto representado por la formula (I):



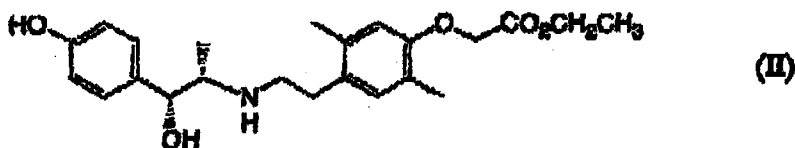
98
48

(en lo sucesivo en el presente escrito se ha denominado compuesto (I)), cristal, composición farmacéutica, medicamento y uso para tratar con la polaquiuria o incontinencia urinaria.

El documento EP1095932, solicitud europea correspondiente al documento WO 00/02846 que está originalmente escrito en japonés y que ha sido nombrado como D1 por el examinador, describe un compuesto de fórmula general (A):

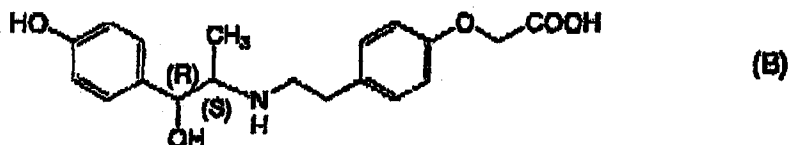


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como uno de los compuestos ejemplificados, etil(-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metil-etil]amino]etil]-2,5-dimetil-fenoxi]acetato de etilo" se describe como compuesto 12 (página 29, líneas 48-49) en el documento EP1095932. La estructura del compuesto 12 es la siguiente:

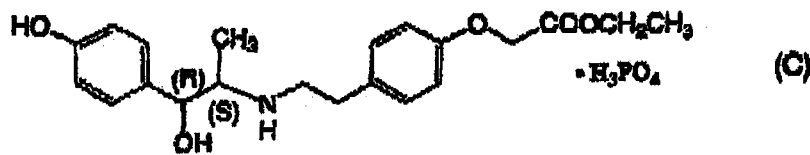


(en lo sucesivo este documento es denominado compuesto (II)). En el documento EP1095932 se incluye una descripción general de que el compuesto (II) puede convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables. Con respecto a dichas sales, hay una mención general de "sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos tales como, ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico y ácido aspártico".

El documento JP2000-212137 (D2), JP2000-212138 (D3) y JP2000-212139 (D4) describen formas cristalinas del compuesto representadas por la formula (B):



en las memorias descriptivas de D2, D3 y D4, una sal fosfato de un éster etílico del compuesto (B)

99
49

se describen también como Ejemplo de Referencia 3.

- Distinción con respecto a los documentos EP1095932 (D1), JP2000-212137 (D2), JP2000-212188 (D3) y JP2000-212139 (D4), Acc. Chem. (D5), XP-002278123 (D6) y Dept. of Chemistry Univ. Negev. (D7):

El compuesto 12 como se describe en el documento EP1095932 (D1) está en forma de amina libre y es diferente del compuesto (I) de la presente invención que está en forma de sal clorhidrato. El compuesto 12 es el material de partida o precursor para preparar el compuesto (I) de la presente invención.

En el documento EP1095932, se describen muchos compuestos, incluyendo del compuesto 1 al compuesto 50. Independientemente de ello, el documento EP1095932 no describe específicamente una sal de adición de ácidos particular que sea una combinación de un compuesto particular, es decir, el compuesto 12 con un ácido particular, es decir, ácido clorhídrico. Incluso en los casos en los que el compuesto forma una sal de adición de ácidos con un ácido, es imposible predecir si la sal de adición de ácidos se obtendrá en forma de compuesto cristalino y si se podrá aislar y almacenar en forma de compuesto estable. Además, cuando un compuesto forma una sal de adición de ácidos cristalina con un ácido, es imposible predecir si existirá polimorfismo cristalino en los cristales de la sal de adición de ácidos. Como se ha descrito anteriormente, el documento EP1095932 no describe específicamente la sal clorhidrato del compuesto 12. Adicionalmente, con respecto a la propiedad física o estabilidad química de la sal clorhidrato y al hecho de que existe polimorfismo cristalino en la sal clorhidrato, no hay indicaciones o sugerencias en absoluto. Por consiguiente, el compuesto (I) de la presente invención y las formas cristalinas del mismo no se anticipan a partir del documento EP1095932.

En los documentos JP2000-212137 (D2), JP2000-212188 (D3) y JP2000-212139 (D4) se describen el compuesto (B) y el compuesto (C), que es una sal de fosfato de un éster etílico del compuesto (B), y se incluye una descripción de que estos compuestos (B) y (C) se obtienen en forma de compuesto cristalino. Sin embargo, la estructura química del compuesto (I) de la presente invención es diferente de aquella de los compuestos (B) y (C) mencionados en D2, D3 y D4. Generalmente, es imposible predecir si un compuesto y otro compuesto que tiene una estructura similar al mismo tiene las mismas propiedades físicas/químicas. Por consiguiente, el compuesto (I) de la presente invención y las formas cristalinas del mismo no son obvios a partir de los documentos D2, D3 y D4.

100
100

Adicionalmente, el compuesto (I) de la presente invención y las formas cristalinas del mismo tienen ventajas significativas que son imposibles de predecir a partir de los documentos EP1095982 (D1), JP2000-212137 (D2) y JP2000-212139 (D4). Para demostrar que el compuesto (I) de la presente invención tiene ventajas significativas y no predichas respecto a D1, D2, D3 y D4, los presentes inventores han realizado experimentos para comparar el compuesto (I) de la presente invención en forma de sal clorhidrato con otras sales de adición de ácidos como se muestra en los experimentos adjuntos.

En los ensayos comparativos, los presentes inventores intentaron en primer lugar preparar diversas clases sal de adición de ácidos de (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metil-etil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi] acetato de etilo tratando 2-[4-(2-bromoetil)-2,5-dimetilfenoxi] acetato de etilo con (1R,2S)-p-hidroxinorfedrina y añadiendo diversos ácidos al 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi] acetato de etilo resultante de acuerdo con el procedimiento de preparación como se describe en el Ejemplo 1 de la presente solicitud. Posteriormente, se investigaron las propiedades físicas de las sales de adición de ácidos resultantes.

Con respecto a los ácidos, se investigaron cuatro clases de ácidos inorgánicos incluyendo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y nueve clases de ácidos orgánicos incluyendo ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico y ácido fumárico. Como resultado, sólo tres tipos, es decir, sales clorhidrato (el compuesto (I) de la presente invención), fosfato y succinato se obtuvieron en forma de un sólido mientras que todas las demás sales de adición de ácidos no se obtuvieron en forma de sólido. Después, las sales fosfato y succinato se analizaron mediante difracción de rayos X en polvo con lo que la sal fosfato era un sólido cristalino mientras que las sales de succinato era amorfo. Como tal, entre las trece clases de sales de adición de ácidos solo la sal clorhidrato y fosfato eran compuestos cristalinos. El ensayo adicional para pureza química de las sales clorhidrato, fosfato y succinato dio los resultados de que las sales clorhidrato y succinato se obtuvieron con una alta pureza del 98% mientras que la sal fosfato se obtuvo con una baja pureza del 91%.

Después, los presentes inventores realizaron un ensayo de estabilidad para las sales clorhidrato (compuesto (I) de la presente invención), fosfato y succinato que se obtuvieron en forma de un sólido. Como resultado, la sal clorhidrato presentaba una estabilidad extremadamente alta con una tasa residual que era del 100% en condiciones de almacenamiento de 60°C/7 días mientras que ambas sales fosfato y succinato mostraban una descomposición notable y eran muy inestables.

101
101

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto (I) de la presente invención presenta una propiedad altamente cristalina y puede obtenerse como un compuesto de alta pureza a partir de la mezcla de reacción. Además, el compuesto de la presente invención tiene una estabilidad extremadamente alta comparado con aquellos de las otras sales de adición de ácidos. Dichas ventajas excelentes del compuesto (I) de la presente invención entre las diversas sales de adición de ácidos son imposibles de predecir a partir de D1, D2, D3 y D4. En consecuencia, el compuesto (I) de la reivindicación 1 tiene una etapa inventiva respecto a D1, D2, D3 y D4. Adicionalmente, el cristal de compuesto (I) y las formas cristalinas particulares del compuesto (I) es imposible predecirlas a partir de D1, D2, D3 y D4.

Por otra parte, respecto a la afirmación del examinador relativa a que la presente invención protege un descubrimiento, el solicitante rechaza completamente dicha afirmación. Un descubrimiento se refiere en efecto, a encontrar algo que estaba subyacente en la naturaleza; pero cuya existencia no era conocida. Es evidente que el oponente, una vez que ha interpretado el objeto de la invención como una simple variación de condiciones experimentales para obtener distintas formas cristalinas, apoya el resto de consideraciones en esa primera interpretación. En defensa de la invención se indica que una sal de adición de un compuesto no tiene por qué estar presente en la naturaleza, y puede ser sintetizada en un laboratorio, por lo tanto la presente invención no es un descubrimiento. Del mismo modo, sus polimorfos tampoco tienen por qué estar presentes en la naturaleza. Finalmente, incluso es aceptada la patentabilidad de un producto presente en la naturaleza, pero cuyo aislamiento precisa cierta elaboración y complicación experimental, tal es el caso de muchos productos de origen biológico, como secuencias de proteínas. Por lo tanto si el descubrimiento no consiste exclusivamente en encontrar algo sin realizar un esfuerzo alguno para ello, también constituye una invención patentable.

En cuanto a la objeción del examinador relativa a la incapacidad de las técnicas de difracción de rayos X para caracterizar adecuadamente la fórmula estructural de una sustancia química, el solicitante opina que dicha técnica analítica y el patrón de difracción de rayos X que se obtiene a partir de ella son considerados por la gran mayoría de expertos en la materia como métodos válidos y ampliamente aceptados en la identificación y caracterización de la estructura de un compuesto. De hecho, como ocurre con otros compuestos y sustancias químicas (por ejemplo, los catalizadores), tanto en el ámbito experimental de la invención como en el de la protección industrial se piensa que no existe un método mejor para caracterizar los compuestos o sustancias en cuestión, dado que el análisis de rayos X es una prueba inequívoca de identificación de las propiedades físicas del compuesto, y claramente un patrón de difracción diferente define una forma cristalina diferente.

102
102

En el propio documento D6 citado por el examinador, se afirma lo siguiente: *"since every compound produces its own characteristic powder pattern owing to the unique crystallography of its structure, powder x-ray diffraction is clearly the most powerful and fundamental tool for the specification of the polyphormic identity of an analyte"* (página 236). La prueba más cercana y evidente de esta afirmación, que representa un pensamiento generalizado en la materia, reside en las solicitudes estadounidense y europea paralelas de la presente solicitud colombiana, que han sido ya concedidas en sus respectivos países sin modificarse el ámbito de protección de la solicitud y, por tanto, definiendo las formas cristalinas de los compuestos reivindicados únicamente a través de su patrón de difracción de rayos X.

EXPERIMENTO – VENTAJAS Y CARÁCTER IMPREDECIBLE DE LA PRESENTE SOLICITUD FRENTE A LOS COMPUESTOS DESCRITOS EN D1-D4

Ensayo Comparativo 1

Preparación de Diversas Clases de Sales de Adición de Ácidos

De acuerdo con el procedimiento de preparación descrito en el Ejemplo 1 de la presente solicitud, se prepararon diversas sales de adición de ácidos de la siguiente manera y se ensayaron las propiedades físicas de las sales de adición de ácidos resultantes.

Una mezcla de 2-[4-(bromoetil)-2,5-dimetil-fenoxi]acetato de etilo (4,00 partes en peso), (1R,2S)-p-hidroxi-norfedrina (1,77 partes en peso), diisopropilamina (1,61 partes en peso) y N,N-dimetilformamida (10 partes en peso) se agitó a 100°C durante 2 horas en atmósfera de argón. Después de refrigerar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (32 partes en peso) y agua (13 partes en peso) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa que se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (16 partes en peso). La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato sódico. Después de que el desecante se retirara por filtración, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en tolueno para preparar una solución de aproximadamente 0,6 mmol/g de (-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]-etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo bruto en tolueno.

A la solución de tolueno se le añadió un equivalente molar de ácidos, cómo se describen en la Tabla 1 con agitación y se investigaron las propiedades físicas de las sales de adición de ácidos resultantes. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

103
103

Tabla 1

Ensayo	Ácido	Sal de adición de ácidos	Resultado	Pureza
a	Ácido inorgánico	HCl al 20%/etanol	Clorhidrato	Sólido precipitado
b		HBr al 48%/etanol	Bromhidrato	No precipitado
c		ácido sulfúrico concentrado/etanol	Sulfato	Sustancia oleosa separada
d		ácido fosfórico al 85%/etanol	Fosfato	Sólido precipitado
e	Ácido orgánico	ácido fórmico/etanol	Formiato	Sustancia tipo gel separada
f		ácido acético/etanol	Acetato	No precipitado
g		ácido metanosulfónico / etanol	Metanosulfonato	No precipitado
h		ácido bencenosulfónico / etanol	Benzenosulfonato	No precipitado
i		ácido p-toluenosulfónico / etanol	p-Toluenosulfonato	No precipitado
j		ácido succino/etanol, agua	Succinato	Sólido precipitado
k		ácido tartárico/etanol, agua L-	L-tartrato	Sustancia oleosa separada
l		ácido tartárico/etanol, agua D-	D-tartrato	Sustancia oleosa separada
m		ácido fumárico/etanol, agua	Fumarato	No precipitado

Como resultado de estos ensayos, los casos en los que una sal de adición de ácidos se obtuvo en forma de sólido fueron solo tres, es decir, sales clorhidrato, fosfato y succinato. Las sales sulfato, L-tartrato y D-tartrato eran oleosas y la sal formiato era de tipo gel. Cuando se usaron ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido fumárico, no precipitó una sal de ácidos a partir de la mezcla de reacción.

Con respecto a las sales clorhidrato, fosfato y succinato obtenidas en forma de sólido, sus purezas se determinaron usando un método de cromatografía líquida de alto rendimiento con lo que la pureza de cada una de las sales clorhidrato y succinato era del 98% mientras que la pureza de la sal fosfato era del 91%. Las sales fosfato y succinato se analizaron adicionalmente mediante un analizador de difracción cristalina de rayos X en polvo, RINT2100 (Rigaku) que funcionaba a 40 kV/40 mA y usando un haz de rayos de CuK α . Como resultado,

104
104

la sal succinato no mostró picos distintos como se muestra en la Figura I y se descubrió que era amorfo mientras que la sal fosfato era un compuesto cristalino como se muestra en la Figura II.

Figura I (Diagrama de difracción de rayos X en polvo de sal succinato)

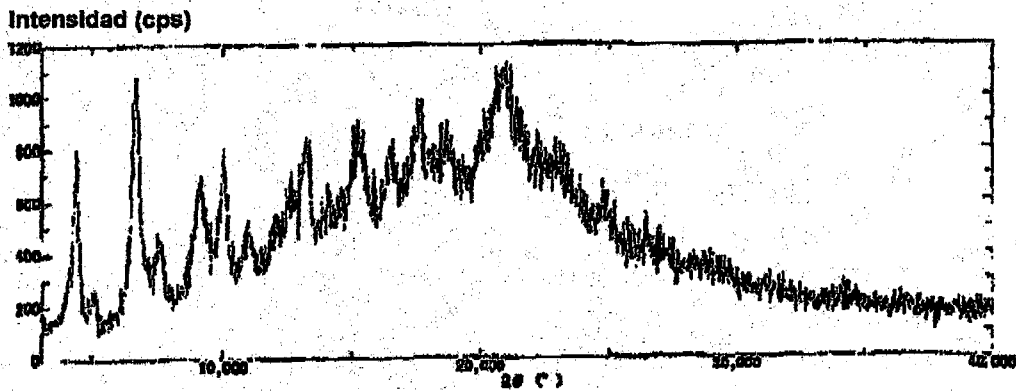
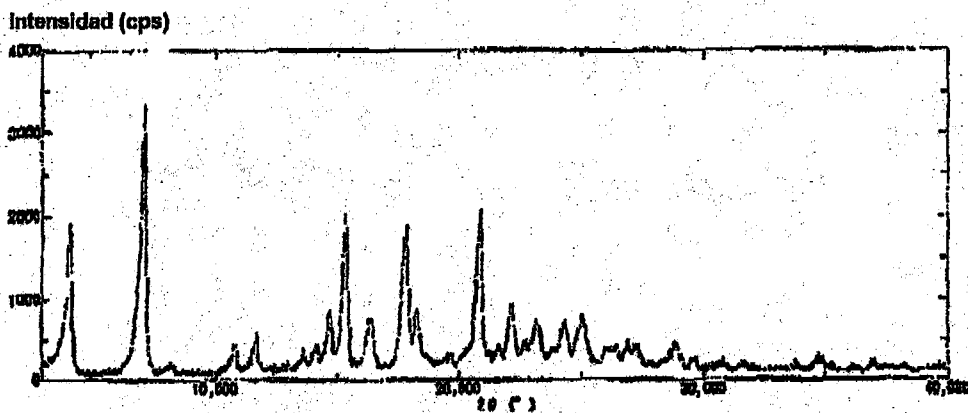


Figura II (Diagrama de difracción de rayos X en polvo de sal fosfato)



Ensayo Comparativo 2

Ensayo de estabilidad

El ensayo de estabilidad se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el "ensayo de estabilidad" de la presente solicitud.

Las sales clorhidrato, fosfato y succinato preparadas en el Ensayo Comparativo 1 se almacenaron a 60°C durante 7 días y los porcentajes residuales se determinaron mediante un método de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Sal clorhidrato		Sal fosfato		Sal succinato	
Periodo de almacenamiento	Inicial	7 días	Inicial	7 días	Inicial	7 días
Porcentaje residual	100	100	100	93,6	100	96,4

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 9 de 9

Expediente No. 04-022.925

105
105

Como resultado, solo la sal clorhidrato presentaba una excelente estabilidad mientras que las sales fosfato y succinato mostraban una descomposición notable y eran inestables.

Como describe en los Ensayos Comparativos 1 y 2, el compuesto (I) de la presente invención en forma de sal clorhidrato presenta una propiedad cristalina muy alta entre las diversas sales de adición de ácidos y puede obtenerse como un compuesto de alta pureza a partir de la mezcla de reacción. Además, el compuesto (I) de la presente invención tiene una estabilidad extremadamente alta comparado con aquellos de las otras sales de adición de ácidos. Dichas ventajas excelentes del compuesto (I) de la presente invención entre las diversas sales de adición de ácidos son imposibles de predecir a partir de los documentos EP1095932 (D1), JP2000-212137 (D2), JP2000-212138 (D3) y JP2000-212139 (D4).

TABLA RESUMEN

Para una mejor apreciación del estado de las solicitudes paralelas de la presente solicitud fase nacional PCT/JP2002/08596, estamos anexando una Tabla-Resumen para su valoración.

II. Anexo:

1. Nuevo capitulo reivindicatorio.
2. Tabla-Resumen

III. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capitulo reivindicatorio y los argumentos anteriormente expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 de Consejo Superior
de la Judicatura.**

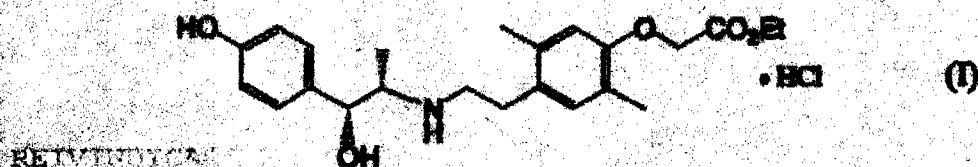
COD. 4134

105
106

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la formula (I):

5



10

2. Un cristal de un compuesto según la reivindicación 1.

3. El cristal según la reivindicación 2, que muestra un modelo de difracción de rayos x del polvo que tiene picos característicos a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1$ grados) de 8,9, 10,2, 12,9, 14,2, 15,6, 18,4 y 20,6 grados.

REIVINDICACION

4. El cristal según la reivindicación 2, que muestra un modelo de difracción de rayos x del polvo que tiene picos característicos a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1$ grados) de 7,3, 10,1, 12,2, 14,6, 15,9, 16,0, 18,7 y 21,8 grados.

5. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria.

102

PÁIS	No. solicitud	Fecha presentación	Status	No. patente	Fecha de concesión
India	00569/DELN	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Japón	2003-528764	27 Agosto, 2002	Concedida	4157036	17 Julio, 2008
U.S.	10/489,343	27 Agosto, 2002	Concedida	7,208,520	24 Abril, 2007
Canadá	2,458,544	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Europa	20020765352	27 Agosto, 2002	Concedida	1426355	15 Octubre, 2008
Noruega	20041060	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Australia	2002330453	27 Agosto, 2002	Concedida	2002330453	31 Julio, 2008
Corea	2004-7003545	27 Agosto, 2002	Pendiente		
U.A.E.	81/2004	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Brasil	PI212494-7	27 Agosto, 2002	Pendiente		
China	02817596.4	27 Agosto, 2002	Concedida	02817596.4	20 Septiembre, 2006
Ecuador	SP-04-5017-PCT	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Eurasia	200400311	27 Agosto, 2002	Concedida	006022	25 Agosto, 2005
Ecuador(*)	04-5017	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Hong-Kong	05102803.8	27 Diciembre, 2006	Concedida	1070051	16 Febrero, 2007
Croacia	P20040520A	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Hungría	P0401694	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Indonesia	WO0200400468	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Israel	160681	27 Agosto, 2002	Pendiente		
México	PA/a/2004/002449	27 Agosto, 2002	Concedida	250385	
Nueva Zelanda	531602	27 Agosto, 2002	Concedida	531602	11 Mayo, 2006
Filipinas	1-2004-500281	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Polonia	P367874	27 Agosto, 2002	Pendiente		
Singapur	200401184-7	27 Agosto, 2002	Concedida	103494	31 Mayo, 2006
Ucrania	2004031852	27 Agosto, 2002	Concedida	77000	16 Octubre, 2006
Uzbekistán	IAP20040086	27 Agosto, 2002	Concedida	IAP03390	
Vietnam	1-2004-00183	27 Agosto, 2002	Concedida	6305	16 Abril, 2007
Sudáfrica	2004/1757	27 Agosto, 2002	Concedida	2004/1757	25 Mayo, 2005

107

1 ~~108~~
108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04-22925

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/216

Concepto Técnico No.

Patente de Invención



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/IJP02/08596

Fecha de Presentación Internal.

27 de marzo de 2002

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:

Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 04 a 16 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones:

Folios: 17 y 18 como se radicó inicialmente.

Folio: 106 modificado después del examen de patentabilidad

Dibujos:

Folios 22 a 25 como se radicó inicialmente.

Prioridad:

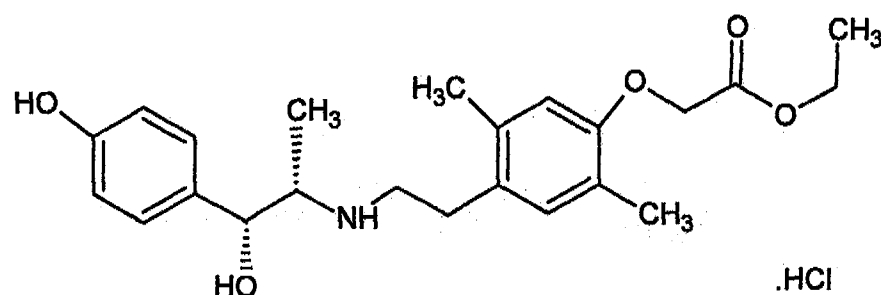
Folio 1: JP 2001-277345; 13 de sept. de 2001.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: "CRISTALES DE DERIVADO DE HIDROXINOREFEDRINA"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevas formas cristalinas (hidroxinorefedrina) (-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO.

La solicitud reclama como nuevo e inventiva la molécula:



2 ~~109~~
109

- Reivindicación 2:** Un cristal de un compuesto de la reivindicación 1
- Las reivindicaciones 3 y 4, reclaman cristales de la reivindicación 2.
- La reivindicación 5, 6 reclama composiciones que comprenden como ingrediente activo el compuesto.

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).
A61K31/216

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: 13 de septiembre de 2001

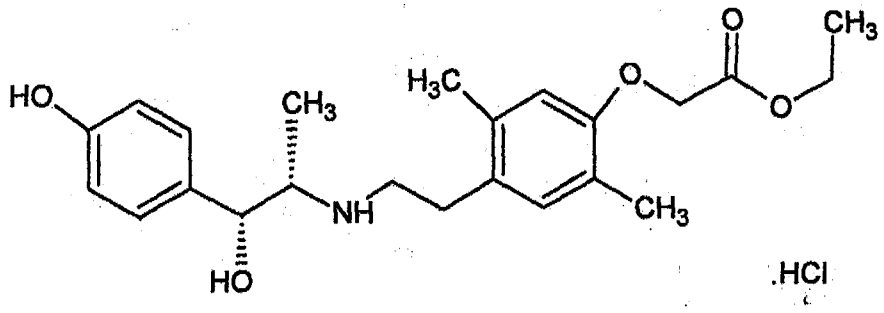
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0002846	Phenoxyacetic acid derivatives and medicinal compositions containing the same	20/01/2000
D2	JP2000212137	CRYSTAL POLYMORPHISM OF AMINOETHYLPHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE DIHYDRATE	02/08/2000
D3	JP2000212138	CRYSTAL POLYMORPHISM OF AMINOETHYLPHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE DIHYDRATE	02/08/2000
D4	JP2000212139	CRYSTAL POLYMORPHISM OF AMINOETHYLPHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE	02/08/2000
D5	Acc.Chem	Are Crystal Structures Predictable?	1994
D6	XP-002278123	Methods for the Characterization of polymorphs	
D7	Dept. of Chemistry Univ. Negev	Crystal structure prediction and Polymorphism	

Análisis de patentabilidad (según requisito) (Artículo 14 D486 de la C.A.N)

Novedad (Artículo 16 D486 de la C.A.N.)

La solicitud reclama como nuevo e inventiva la molécula y cristales de la misma:



110

-D1 describe diferentes procesos de síntesis para la obtención de los compuestos derivados de de ácido fenoxi acético de fórmula (I), especialmente aparece ETIL 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO (ejemplo 12).

Ethyl 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]acetate

(Compound 12)

D1 igualmente describe el uso de los derivados de ácido fenoxiacético representados por la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos derivados son apropiados como agentes para la prevención y/o tratamiento contra la obesidad, hiperglicemia, enfermedades causadas por hipermotilidad intestinal, incontinencia urinaria, poliaquiluria, depresión, o enfermedades causadas por cálculos biliares o hipermotilidad en el tracto biliar. Los derivados de ácido fenoxiacético descritos en D1 se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por los métodos usuales, o caminos convencionales. Por ejemplo tales sales incluyen sales de adición formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico. (véase pg. 4, 60).

Igualmente aparece la formación de sales farmacéuticamente aceptables de clorhidrato, de estos derivados, entonces como se puede ver la **molécula no es nueva**, tal como se reclama en la reivindicación 1 (folio 106). Tampoco es nuevo que se conozca las composiciones que los comprenden, y que su actividad farmacológica sea como agente para tratar la frecuencia e incontinencia urinaria, tal como se reclama en las reivindicaciones 5 y 6 (folio 106), por lo tanto esas reivindicaciones no cumplen con el requisito exigido en el *Artículo 16 D486 de la C.A.N.*

Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

Teniendo en cuenta los documentos D2, D3, D4 individualmente la información contenida y comparados contra la materia reclamada en la solicitud, (reivindicaciones 3 y 4, folio 106) respecto a cristales de los compuestos derivados de hidroxiefedrina. Sabemos por cada uno de los documentos D2-D4 que los derivados de ETIL 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO presenta polimorfismo, en cada uno y por separado, donde se muestran cristales con empaquetamientos moleculares que muestran variación de morfología y de volumen del cristal. Entonces conociendo ampliamente las consideraciones teóricas y aplicaciones análogas muy próximas (D2, D3, D4) públicas en el acervo tecnológico vemos que: "otras formas cristalinas" identificadas mediante la técnica de RX, no presentan un avance técnico real, no constituyen un salto cualitativo en la regla técnica, porque conociendo que la naturaleza de la molécula le permite empaquetamiento moleculares diferentes evidenciados en D2, D3, D4, o sea, se sabe que la molécula permite ordenación espacial diferente en el estado sólido y cualquier

persona normalmente versada en la materia conoce que para obtención de polimorfos se debe tener en cuenta los siguientes parámetros:

- i) Manipulando adecuadamente los índices de cristalización
- ii) Naturaleza del disolvente
- iii) Temperatura
- iv) Velocidad de enfriamiento
- v) Agitación
- vi) Cantidad de disolvente usado
- vii) Pureza del disolvente

y que manipulando cualquiera de esos parámetros produce cambios en las condiciones de formación del cristal a lo largo de su crecimiento, para obtener un polimorfo que no es producto de la actividad inventiva del hombre, ya que cristaliza espontáneamente en esa forma, de acuerdo con las condiciones termodinámicas reinantes en el medio de cristalización, luego se le medirá sus ángulos y distancias interplanares. Entonces para obtener el polimorfo de la molécula aquí reclamada y ni siquiera se tuvo la necesidad de hacer ensayos rutinarios para saber si esta molécula presentaba polimorfismo.

De la Difracción de Rayos X

Como se mencionó en la etapa de examen inmediatamente anterior, las cláusulas 3 y 4 caracteriza la molécula de la reivindicación 1 en términos de los espacios interplanares, determinados mediante la técnica de Difracción de Rayos X, técnica que permite poner de manifiesto una propiedad física del estado sólido inherente a la sustancia y una definición que corresponde a un cristal no de la molécula inequívocamente, porque está en términos de los grupos espaciales posibles.

El método detecta un fenómeno físico, a través del cual se manifiesta la interacción fundamental de los rayos X con los cristales, que consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados del espectro tridimensional de difracción, de tal manera que se puedan obtener de ellas los módulos de los factores de estructura, y de sus valores mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, también permite reconstruir la distribución electrónica en la celdilla elemental, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas y de esta manera obtener la información de la estructura atómica dentro de la celdilla unidad. Es decir el método permite una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada mediante la cuantificación de una propiedad inherente al estado sólido de los cristales, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales.

En este sentido, el patrón de difracción adjuntos, son el resultado de la cualificación de una propiedad física inherente a la sustancia

ETIL-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO.HCl, motivo por el cual su caracterización, siendo que debe efectuarse en términos directos de la

H2
112

estructura molecular, no se ajusta a los parámetros definitorios del compuesto dado que se efectúa en términos de valores de las distancias interplanares que aunque permiten determinar de manera relativa un hábito cristalino y una estructura de la unidad de celda, no se consideran absolutos y definitorios de la molécula reclamada, sólo son la medida de la distancia entre planos de un hábito cristalino, distancias que no son diseñadas por el ingenio del hombre, son producto de la manipulación rutinaria de ensayos de solubilidad y recristalización, en solventes seleccionados de acuerdo a la naturaleza de la sustancias a recristalizar, ya el ingenio del hombre no diseña o inventa las maneras de los empaquetamientos cristalinos.

En este orden de ideas, si se reclama protección para una misma estructura química o entidad química del estado de la técnica que cuenta con una capacidad particular de cristalización en diferentes hábitos cristalinos, no se ha superado una dificultad técnica real ya una propiedad inherente a la naturaleza de las moléculas de ETIL-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-ETILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO.HCl. No es una solución técnica original, porque es un hábito particular de un estado sólido, en atención a su capacidad intrínseca de agruparse en diferentes empaquetamientos. Es decir, químicamente se trata del mismo núcleo estructural, sólo que debido a su capacidad de estado sólido, es capaz de cristalizar en formas particulares, determinada única y exclusivamente por la naturaleza del compuesto, no porque a voluntad el hombre le confiera esa propiedad, o mucho menos prediseñe los hábitos cristalinos que le gustaría que las sustancias tuviesen.

Para el presente caso es hacer pruebas rutinarias de cristalización en diferentes solventes, controlando los parámetros termodinámicos que afectan la obtención hábitos cristalinos, para luego identificar qué tipo de cristales se obtuvo, identificándolos mediante las diferentes técnicas que existen.

De la información obtenida a través de la técnica DRX:

Es importante recalcar que aunque la técnica de difracción de rayos X arroja dos clases de información derivada de a) Nada sobre la **Estructura Química** y la posibilidad de obtener información parcial de los átomos y solamente las distancias interplanares y los ángulos entre aristas y b) La **Unidad de Celda**, derivada de su aptitud para establecer el hábito cristalino de la estructura atómica; la información relativa a la estructura química no es absoluta, por el contrario se determina por comparación con patrones y posterior mediación de otras técnicas de espectrometría. En consecuencia, por el simple hecho de someter los cristales a la acción de un haz de rayos X no es posible determinar de manera precisa la sustancia de que se trata.

Cabe reiterar en este punto que aunque la molécula es capaz de modificar su hábito cristalino, en respuesta a un proceso de cristalización o recristalización, con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, su comportamiento cristalino no será objeto de inducción por propósito particular de un investigador, si la naturaleza de la molécula no lo permite.

La reivindicación de una forma cristalina, reclama un compuesto químico en sí, gracias una propiedad física no conferida por el ingenio del hombre, sino

113
117

descubierta gracias a las pruebas de ensayo y error. En todos los casos, se ha observado que los compuestos reclamados de esta manera son conocidos.

En el estado de la técnica es bien conocido que el polimorfismo se da espontáneamente, no es producto del ingenio del hombre, el producto del ingenio del hombre son los instrumentos mediante los cuales se puede cualificar cuales propiedades fisicoquímicas medibles cambiaron, así se descubren múltiples polimorfos, o el mismo polimorfo al cual se le hacen diferentes pruebas y cada vez se reporta una de esas medidas, por ejemplo:

i) La DRX y otros espectros son tan solo el resultado de medidas realizadas sobre las propiedades físicas de un compuesto. Pero no se indica, si se trata de la DRX de mono-cristal cuál es la forma en que se ordenan los átomos dentro del cristal. Y este resultado caracteriza al cristal únicamente.

ii) La DRX no es una técnica absoluta para caracterizar un compuesto. Sirve para identificar la estructura externa del cristal, más no la estructura química del compuesto.

iii) Un cristal puede ser considerado nuevo porque no se encontró reportado previamente. Pero es posible disponer diversas condiciones de solvente, tiempo, temperaturas, velocidades de agitación, velocidad de secado, etc. para inducir a la formación de diferentes cristales de un mismo compuesto químico, después de su síntesis.

iv) El hecho de que tales cristales no son producto de un diseño previamente concebido, y que no es posible predeterminedar su estructura, no les concede el carácter de nivel inventivo porque estos se forman de manera espontánea y por consiguiente son inherentes a cada compuesto químico en particular. La formación cristalina se logra sin que implique actividad creativa por parte del investigador, lo creativo después de elucidar el tipo de hábito cristiano generado en las condiciones termodinámicas de cristalización en que se realizó la experimentación, es asociarla como una solución de un problema técnico.

La estructura molecular del compuesto derivado de ETIL 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO.HCl, que es capaz de cristalizar en diferentes hábitos cristalinos D1-D4, es decir sobre la entidad molecular y no sobre sus propiedades;

Identificación de polimorfos

En muchos casos, la presencia de diversos polimorfos en una muestra se puede poner de manifiesto visualmente debido a diferencias en la coloración o el hábito cristalino de cada una de las diversas formas. No obstante, el polimorfismo también se puede detectar utilizando una gran variedad de técnicas experimentales que van desde la medida más sencilla hasta los métodos de análisis más sofisticados como:

Medidas del índice de refracción

Medidas de la velocidad de disolución

Análisis térmico

114
114

Observación al microscopio óptico de luz polarizada

Difracción de rayos X

Espectroscopia Raman e infrarojo (IR)

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR)

Aunque cualquiera de las técnicas mencionadas podría ser utilizada, en principio, para detectar el polimorfismo, para hacer una descripción estructural detallada de las diferentes modificaciones de un polimorfo hay que utilizar la difracción de RDX de monocristal.

Como el presente caso que se trata de dos hábitos cristalinos de , ETIL 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO.HCl que no aparecen reportados. Los polimorfos obtenidos son producto de experimentos de recristalización efectuados sobre la molécula del estado de la técnica que se sabe tiene la propiedad de sufrir polimorfismo, entonces basados en la capacidad intrínseca ya conocida del compuesto para recristalizar en hábitos cristalinos diferentes, entonces se define su novedad en términos de sus patrones de Difracción de Rayos X.

En este orden de ideas es evidente que se pretende protección para dos estados cristalinos más de la molécula ETIL- 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]2,5-IMETILFENOXI]ACETATO.HCl que aunque es nuevo por no encontrarse reportados esos datos, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que el documento D2-D4 ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio. En este sentido, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada en torno al desvelamiento de un nuevo empaquetamiento cristalino de un derivado de hidroxinorefedrina, puesto que un polimorfo no es una nueva estructura molecular, es decir aquella que se denomina en lenguaje químico de manera diferente, puesto que se trata exactamente de la misma estructura molecular. El estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, propia de la naturaleza de los mismos, y se está reclamando como nueva por el mero hecho de evidenciar esa propiedad.

En consecuencia, la definición del estado cristalino de la molécula (-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-HIDROXI-2-(4-HIDROXIFENIL)-1-metiletil]AMINO]ETIL]2,5-DIMETILFENOXI]ACETATO.HCl. mediante los resultados obtenidos por las técnicas de difracción de rayos X, no pueden considerarse que el hombre mediante su ingenio inventó esa forma cristalina, porque realmente fue mediante rutinas de laboratorio de pruebas de solubilidad y recristalización, controlando los parámetros termodinámicos propios de la cristalizaciones es que se obtienen múltiples formas cristalinas, tal como aparece D5,D6,D7, y para efectos de aislamiento e identificación de un hábito cristalino en el ámbito experimental. Se requiere acoplar más de las tres técnicas señaladas para obtener la fórmula estructural del compuesto; dado que en sí mismas, las técnicas de difracción de rayos X, no son suficientes para determinar la estructura molecular de ningún compuesto, es decir la disposición de los átomos en la estructura tridimensional de la sustancia química; que de

manera general es el objeto central de esta invención y que además se sabe en D5-D7 que se genera múltiples hábitos de cristalinos.

No obstante en el evento en que se defina la estructura molecular a través de otras técnicas analíticas, la molécula no muestra las características de novedad para ser patentable, y respecto a los cristales su nivel inventivo no se encuentra, ya que gracias a las enseñanzas de las anterioridades D2, D3, D4, D5, D6 y D7, por separado, contemplaban ya dentro de las diversas propiedades del núcleo estructural su capacidad de cristalizar en diferentes hábitos cristalinos, también se demuestra que los hábitos cristalinos no se pueden inventar a capricho o por ingenio del hombre, sólo es dado por la naturaleza de la molécula, la que le permite diversos empaquetamientos moleculares, evidenciados mediante técnicas de difracción de RX, y de acuerdo a todo lo expuesto una persona normalmente versada en la materia conoce la manera de obtención de polimorfos de la molécula reclamada como nueva, por lo tanto las reivindicaciones 3 y 4 no cumplen con el requisito exigido en artículo 18 D486 de la C.A.N.

Los argumentos arriba expuestos demuestran que la materia técnica reivindicada referente a los cristales (reivindicaciones 3 y 4), en esta solicitud son una derivación evidente del estado de la técnica, que resulta obvia para cualquier persona versada en la materia y además no constituye un avance en el acervo tecnológico, como tampoco se observa el efecto inesperado, o el salto cualitativo por lo tanto se considera que la solicitud en estudio no presenta nivel inventivo.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 6 (folio: 106)

Bogotá, D.C., 13 de marzo de 2009

CONCEPTO TECNICO No.886

EXAMINADOR TECNICO Código No.202012