OLARTERAISBECK
LARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Fecha: 04-032599 - 00008-0000 Fec: 2006-02-10 09:07:11
Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES VI Fls: 370 PASE NACIONAL II
Act: 449 RESPUESTA OPOSICI Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04-32599
Solicitud de patente titulada: "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DE LA GABAPENTINA"
Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No. 62 DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 2006, OFICIO No. 1490

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por el Sr. Reinaldo Pinilla Moreno, actuando como apoderado de la sociedad PROCAPS S.A., en los siguientes términos:

1. El Oponente declara que antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud se publicaron los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud.

- D1: ES2061774, 1994-12-16
- D2: WO9828255, 1998-07-02

El Oponente sustenta su afirmación argumentando lo siguiente:

- D1 revela una forma cristalina de ácido penta gama amino butírico y un nuevo proceso para su preparación. El nuevo hidrato se produce por un proceso que provee un paso adicional de purificación. Según el ejemplo 3, para aislar a gran escala el ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético anhidro a partir del monohidrato de gabapentina, una

suspensión de este último en metanol anhidro se calienta hasta 60°C para dar una solución, la solución se diluye con 2-propanol anhidro y se enfría a 20-25°C durante 2 horas, luego se enfría a de -8°C a -10°C durante 20 horas. La suspensión resultante se centrifuga y el precipitado se seca al vació a 35°C por 48 horas para producir el ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético cristalino. Los datos analíticos del producto son: HPLC: 100.6%p/p (frente a un patrón analítico seco); H_2O: 0.09%; CH_3OH: 0.01%; $(CH_3)_2CHOH$: 0.01%; Cl: 22ppm; pf: 161.7-162.6°C. Dicho documento también revela los datos de difracción en polvo de rayos X (XRD) del monohidrato de gabapentina obtenido.

- D2 a su vez revela un procedimiento de conversión de clorhidrato de gabapentina prácticamente exento de sales inorgánicas en gabapentina de forma II. El procedimiento comprende: (i) Obtención del clorhidrato; (ii) mezclar una solución del clorhidrato con una amina en un primer disolvente para obtener un precipitado que comprenda gabapentina; y (iii) recuperación de la gabapentina de forma II. La gabapentina precipitada es una nueva forma polimorfa con una estructura caracterizada por el patrón XRD y su espectro FTIR. En este procedimiento la etapa de recuperación puede comprender dos procesos alternativos que consisten en suspender la gabapentina de forma II en metanol y luego filtrar para obtener el polimorfo deseado; o bien, disolver la gabapentina de forma III en metanol por calentamiento y luego enfriar la solución para obtener el polimorfo II por cristalización. A partir de la página 7, línea 26, se definen métodos alternativos para convertir gabapentina precipitada a gabapentina de forma II.

- En conclusión, el contenido de D1 y D2, individualmente y en combinación, permiten a una persona versada en la materia deducir las formas de gabapentina deshidratadas de la presente invención y su proceso de preparación. De acuerdo a las enseñanzas de D1 y D2, resulta evidente: (i) deshidratar gabapentina monohidrato para obtener la forma cristalina A deshidratada; y (ii) dejar que la forma A deshidratada repose a temperatura ambiente para obtener la forma B cristalina deshidratada de gabapentina. Igualmente, dichos documentos enseñan que el proceso de deshidratación se lleva a cabo aplicando un vacío, un desecante o calor (Ver D2, resumen y pag. 7, líneas 32 a 33). Asimismo, las anterioridades enseñan la preparación de gabapentina por suspensión de ésta en un solvente y luego por recristalización del monohidrato y filtración (Ver D1 ejemplo 3 y D2, pag. 7, líneas 29 en addelante). Por lo tanto esta solicitud no tiene el nivel inventivo necesario.

2. En primer lugar, es necesario precisar que la presente invención se refiere al proceso para obtener gabapentina anhidra de Forma B, a partir del monohidrato de gabapentina del que inicialmente se produce la gabapentina anhidra de Forma A por deshidratación usando vacío, un agente desecante o calor (50 a 175°C), en un ambiente donde la actividad del agua es mantenida por debajo de 0.8-0.9. Posteriormente, dejando reposar la Forma A, sellada o en atmósfera inerte y a temperatura ambiente, ésta es convertida en la Forma B. El monohidrato de gabapentina se obtiene suspendiendo la gabapentina en un solvente (agua) con actividad de agua mayor que 0.8-0.9, y luego cristalizando el monohidrato de gabapentina. Así las cosas, la presente invención reivindica la gabapentina anhidra de Forma A y la gabapentina anhidra de Forma B, caracterizando estos productos por sus patrones XRD y los picos característicos de NMR ^{13}C en estado sólido.

3. Con respecto a los comentarios propuestos por Oponente respecto a que los documentos citados afectarían el nivel inventivo de la presente invención, deseo realizar las siguientes aclaraciones y comentarios.

a- D1 se refiere a la utilización de solventes orgánicos como el metanol y el 2-propanol y a la aplicación de metodologías de recristalización con el fin de obtener los materiales cristalinos deseados; esta referencia no reseña la utilización de técnicas de secado con los mismos fines. Contrario a las enseñanzas de D1, la presente invención usa agua como único solvente en los procesos reivindicados y su eliminación para obtener la Forma A anhidra se realiza por calentamiento, un agente desecante o vacío.

Por lo tanto, D1 no sugiere la posibilidad de obtener las formas anhidras de gabapentina A y B de la manera que lo hace la presente invención. De hecho, según las revelaciones de D1, una persona medianamente versada en la materia, con el objetivo de obtener la mencionada Forma A, tendría la tendencia aplicar solventes orgánicos y no solamente agua. Adicionalmente, dicha referencia no contiene ninguna indicación que pudiera guiar a la obtención de la segunda forma anhidra de gabapentina de la presente invención (Forma B), dejando reposar la Forma A en una atmósfera inerte o sellada a temperatura ambiente por un largo periodo de tiempo.

De otra parte, es importante resaltar que los procesos descritos en D1 resultan complejos desde un punto de vista industrial puesto que requieren muchas etapas, el uso de solventes orgánicos y el aislamiento de intermediarios para la obtención del monohidrato. Estos inconvenientes

inevitablemente conducen a la reducción de rendimiento del producto deseado. En consecuencia, con respecto a D1 era una necesidad latente el desarrollo de procesos alternativos para la preparación simplificada de gabapentina anhidra, de la manera en que lo logra la presente invención. Proporcionar una solución a tal necesidad latente, constituye un indicio que permite suponer el cumplimiento del requisito de nivel inventivo según el Manual Andino de Patentes [1].

b- En cuanto a D2, este documento revela procesos para obtener los polimorfos II y III de gabapentina y define dichos polimorfos por sus patrones de XRD. Los procedimientos descritos en D2 utilizan el cloruro de gabapentina en un solvente orgánico, que luego es mezclado con una amina con el fin de estimular la precipitación del polimorfo deseado.

De nuevo, el único solvente usado en el procedimiento para obtener la forma A de gabapentina de la presente invención es agua, y su eliminación se realiza por medio de calor, un agente desecante o vacío.

Es claro que D2 no anticipa o siquiera sugiere la materia reivindicada en la presente solicitud. Es más, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, ensayaría el uso de solventes orgánicos y de una amina con el objetivo de obtener la mencionada Forma A, y no solamente aplicando agua como lo realiza la presente invención. Además, D2 no contiene ninguna indicación que pudiera guiar a la obtención de la segunda forma anhidra de gabapentina de la presente invención (Forma B) por conversión espontánea de la Forma A en una atmósfera inerte o sellada a temperatura ambiente por un largo periodo de tiempo.

c- Ahora bien, de acuerdo con lo anterior, es evidente que la afirmación del solicitante en cuanto a que la presente invención no es inventiva según las enseñanzas dadas por D1 y D2 se aparta de la realidad, puesto que como ya se demostró, tales referencias no revelaron ninguna sugerencia que guiara a una persona mediana versada en la materia a derivar de manera evidente los procedimientos reclamados por la presente invención o los anhidros A y B de gabapentina específicos aquí reivindicados. Es claro que siguiendo las revelaciones de D1 y D2, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido predecir *a priori*, basado solamente en los documentos D1 y D2, las estructuras cristalinas de los polimorfos reclamados, o incluso si estos se hubieran formado o no.

[1] Manual Andino de Patentes, sección 10.2.1

Es más, una persona versada en la materia, basándose en las divulgaciones de D1 y D2, no estaría motivada a usar solamente agua como solvente para la producción de las Formas A y B de gabapentina, por el contrario estas referencias estimulan la utilización de solventes orgánicos e incluso aminas para la precipitación de los productos deseados. Adicionalmente, nada en el arte previo sugiere la posibilidad de obtener las formas específicas A y B de la presente invención que se caracterizan y diferencian específicamente por sus patrones de XRD.

4. En cualquier caso, y sin que esto sea considerado como una aceptación de los argumentos adelantados por el Señor Opositor, con el fin de dar mayor claridad y especificidad a la reivindicación de la presente invención, me permito anexar un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado, en el cual se han registrado los siguientes cambios [2]:

> 8. Una Forma A de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene ~~por lo menos uno de~~ los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: [6,2], 18,8 ~~o~~ [y] 25,1.
>
> 9. Una Forma A de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene ~~por lo menos uno de~~ los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: [6,2], 18,8 y 26,1.
>
> 12. Una Forma B de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene ~~por lo menos uno de~~ los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,0, [7,7 y 18.0] ~~o 16,8~~.
>
> 13. Una Forma B de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene ~~por lo menos uno de~~ los

[2] Los apartes que aparecen tachados fueron eliminados de las cláusulas en cuestión, y los apartes que aparecen entre corchetes "[ ]" fueron adicionados.

siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,0, [7,7], 16,8 y 18,0.

Así las cosas, las reivindicaciones 8 y 9 se modificaron de tal manera que la Forma A reclamada esté caracterizada por al menos 3 o 4 picos de su patrón de XRD; a su vez, las reivindicaciones 12 y 13 se modificaron para que la Forma B esté caracterizada por al menos 3 o 4 picos de su patrón XRD. El soporte para los mencionados cambios esta debidamente contenido en la descripción de la invención, tablas 3 y 4.

5. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso contra el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado
Recibo de Pago.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(En respuesta al Oficio No. 1490)

Habiendo así específicamente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma debe ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un proceso para la preparación de la Forma B cristalina deshidratada de gabapentina que comprende:
   a) deshidratar de gabapentina monohidrato para formar la Forma A cristalina deshidratada de gabapentina y
   b) dejar que la forma A deshidratada repose a temperatura ambiente para formar la Forma B cristalina deshidratada de gabapentina.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el paso de deshidratación (a) se lleva a cabo aplicando un vacío, un desecante o calor.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual se deshidrata la gabapentina monohidrato en un ambiente en el cual la actividad hídrica se mantiene por debajo aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual se aplica calor a una temperatura ambiente de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 175° C.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual se deja que la forma A deshidratada repose en atmósfera inerte o en un envase sellado.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual se prepara gabapentina monohidrato mediante los siguientes pasos, que comprenden:

a) suspender gabapentina en un solvente o mezcla de solventes con una actividad hídrica de más de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9;
b) cristalizar y recoger gabapentina monohidrato en un filtro.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual el solvente es agua.

[MODIFICADA] 8. Una Forma A de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,2, 18,8 y 25,1.

[MODIFICADA] 9. Una Forma A de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,2, 18,8 y 26,1.

10. Una Forma A de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene por (o menos uno de los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKa: 6,2, 12,5, 16,1, 18,8, 19,2, 25,1 y 26,1.

11. Una Forma A de gabapentina deshidratada cristalina que se caracteriza por tener una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón con referencia a una señal de metilo externa a razón de 17,3 ppm para el hexametilbenceno: 22,1, 27,0, 33,7, 36,2, 37,6, 41,0, 51,0 y 177,4.

[MODIFICADA] 12. Una Forma B de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,0, 7,7 y 18.0.

[MODIFICADA] 13. Una Forma B de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,0, 7,7, 16,8 y 18,0.

14. Una Forma B de gabapentina deshidratada cristalina que tiene una difracción de rayos X en polvo que contiene por lo menos uno de los siguientes valores 2-theta medidos utilizando radiación CuKα: 6,0, 7,7, 16,8, 18,0, 20,6 y 24,3.

15. Una Forma 8 de gabapentina deshidratada cristalina que se caracteriza por tener una resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón con referencia a una señal de metilo externa a razón de 17,3 ppm para el hexametilbenceno: 23,3, 28,5, 35,0, 36,2, 37,1, 42,3, 48,2 y 178,3.

173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 04-[illegible] Fec: 2006-05-10 09:07:11
Dep: 2020 NUEVAS RADICACIONES
Tra: 11 PATENTES VI Ser: 870 PATENTES NACIONALES
Act: 440 RESPUESTA POSICION Folios: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 34,083
FECHA : MAYO 9 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832374	08/05/2006	423,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL : $	95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____