

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-032599-00007-0000 Fax: 2008-08-10 08:08:00
Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Tm: 11 PATENTEYS Ebo 379 FABRICACIONALI
Act 449 RESPUESTA OPOSICI Folios: 7

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. 1491

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. Jose Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., en los siguientes términos:

1. a- El Oponente declara que la presente solicitud carece de novedad y de nivel inventivo, sustentando su afirmación en lo siguiente:

- La patente europea EP 340.677 (D1) revela una forma cristalina de gabapentina, refiriéndose especialmente al monohidrato de gabapentina de alta pureza. Este documento especifica que el monohidrato proporcionado puede ser usado para producir gabapentina anhidra mediante el siguiente proceso: (a) disolver el monohidrato de gabapentina en metanol entre 50-60°C; (b) diluir con 2-propanol anhidro y enfriar primero entre 20-25°C por 2 horas y luego entre 0 y -10°C por 16 a 20 horas; (c) centrifugar la mezcla y secar el precipitado de gabapentina al vacío entre 25-45°C por aproximadamente 8-48h, para obtener la gabapentina anhidra (ver también ejemplo 3).

En ambos casos, D1 y la presente solicitud, se parte del monohidrato de gabapentina y mediante un proceso adecuado se puede obtener gabapentina anhidra. Por lo tanto frente a D1, la presente invención carece de novedad y de nivel inventivo.

La obtención de sustancias anhidras es muy fácil, por ejemplo mediante calefacción del hidrato correspondiente. Así que el hecho de atribuir novedad o nivel inventivo a la presente invención por obtener una gabapentina anhidra a partir de un monohidrato queda desvirtuado, pues la hidratación o deshidratación de moléculas es un método ampliamente conocido y usado fácilmente.

- Adicionalmente, la patente europea EP 1.083.164 (D2) revela: (i) un polimorfo de gabapentina no hidratado; (ii) un proceso para la preparación de dicho polimorfo y el proceso para preparar gabapentina de grado farmacéutico de dicho polimorfo; (iii) que el polimorfo no hidratado (polimorfo II) se puede obtener por secado de una solución acuosa mediante spay-drying o turbo-drying; (iv) datos correspondientes a XRD e IR.

Ahora bien, la solicitud colombiana revela: (i) Formas A y B deshidratadas de gabapentina; (ii) el proceso de preparación de dichas formas; (iii) que las formas pueden obtenerse por deshidratación de la gabapentina monohidrato; y (iv) los datos de XRD y NMR ¹³C.

Así las cosas, tanto en D2 como en la presente solución se obtiene gabapentina deshidratada a partir del monohidrato de gabapentina a partir de una solución acuosa de gabapentina por deshidratación, bien sea por secado, por spray-drying, turbo-drying, por vacío, por un agente desecante o por calor. Esto demuestra una vez más el incumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud.

b- El Opositor manifiesta igualmente que si llegara a determinarse la novedad de la presente invención, ésta carecería de nivel inventivo, ya que en el pasado la Superintendencia de Industria y Comercio ha denegado el derecho de patente a solicitudes que reivindicaban formas polimorfas, aunque éstas sean diferentes a las formas de gabapentina no hidratadas que aquí se reivindicán.

El opositor pretende establecer que la presente solicitud (formas anhidras A y B de gabapentina) carecería de nivel inventivo toda vez que otras solicitudes en el pasado revelaban formas

cristalinas de atorvastatina y olanzapina, argumentando además que dichas solicitudes fueron negadas. Además agrega el Opositor que las formas cristalinas reivindicadas de gabapentina no son más que manifestaciones inherentes a la molécula misma.

c- Finalmente el Opositor declara que la caracterización de las Formas A y B de gabapentina anhidra mediante los patrones de XRD carece de nivel inventivo, puesto que la difracción de rayos X es una técnica analítica rutinaria en la caracterización de formas cristalinas.

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 ¹³C en estado sólido.

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

a- (i) En relación con las revelaciones hechas por D1, específicamente el paso adicional en el ejemplo 3 para convertir el monohidrato de gabapentina en gabapentina anhidra, es claro que dicho documento no afecta la novedad de la presente invención puesto que los métodos aplicados son completamente diferentes. D1 describe la utilización de solventes orgánicos (metanol y 2-propanol) y aplica métodos de recristalización para obtener el material deseado; por el contrario, la presente solicitud utiliza solamente agua como solvente, que posteriormente es eliminada por medio de calor, un agente desecante o por vacío, para obtener la Forma anhidra A.

Por otra parte, no hay menciones específicas en D1 que describan las formas anhidras de la presente invención. Por ejemplo, para obtener la Forma anhidra B, es necesario dejar reposar la

177 

Forma A en una atmósfera inerte o en un recipiente sellado a temperatura ambiente por un largo periodo de tiempo; por lo tanto, evidentemente el material anhidro revelado en D1 no corresponde a la Forma B de esta solicitud; de hecho, D1 no revela datos de XRD o NMR C^{13} que correspondan a la Forma B aquí reivindicada. De la misma forma, dicha referencia no incluye resultados analíticos que correspondan a los datos de XRD o NMR C^{13} descritos en la presente solicitud para la Forma A de esta invención. Por lo anterior, el documento D1 no es eficaz para desvirtuar la novedad del invento reclamado en esta solicitud.

(ii) En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud frente a las revelaciones hechas por D1, deseo resaltar que esta anterioridad 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 desecados. Esta referencia no reseña la utilización de técnicas de secado con estos 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 al 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, tal como lo logró 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 Patentes¹

¹ Manual Andino de Patentes, sección 10.2.1

b- En cuanto a D2, dicha referencia menciona un proceso para obtener el polimorfo II de gabapentina, que corresponde a una forma anhidra de este principio activo obtenido por spray-drying de una solución acuosa de gabapentina, por medio de aire a una temperatura de 106-109°C. Por el contrario, el proceso para obtener la Forma A anhidra de gabapentina de la presente invención, aplica técnicas de secado que no corresponden al método de spray-drying, sino que utiliza calor a una temperatura más baja que la usada por D1 (preferiblemente alrededor de 80°C). Es más, por encima de las diferencias en los procedimientos de preparación, los materiales anhidros obtenidos en D1 son diferentes a las formas anhidras reivindicadas en la presente solicitud, puesto que los patrones de XRD son evidentemente diferentes; incluso, la gravedad específica de ambos productos no es siquiera cercana.

Respecto a la Forma B reivindicada en la presente solicitud, D2 no menciona un procedimiento que permita obtener dicho polimorfo, puesto que para obtener la Forma anhidra B es necesario dejar reposar la forma A en una atmósfera inerte o en un recipiente sellado a temperatura ambiente por un largo periodo de tiempo. Por lo tanto, el material anhidro revelado en D2 no puede corresponder a la Forma B de esta solicitud

c- Ahora bien, de acuerdo con lo anterior, es evidente que la afirmación del solicitante en cuanto a que la presente invención no es novedosa ni inventiva según las enseñanzas dadas por D1 y D2 no es acertada, puesto que como ya se demostró, tales referencias no revelaron ninguna sugerencia que guiara a una persona medianamente 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 los polimorfos reclamados, o incluso si estos se hubieran formado o no. Adicionalmente, la invención presenta unas ventajas concretas sobre el arte previo, ya que evita la necesidad de utilizar solventes orgánicos como el metanol o el 2-propanol, ofrece procesos de fabricación más rápidos, mayor seguridad, menos desechos de solventes y un incremento en el rendimiento frente al brindado por recristalizaciones convencionales.

4- Considero de vital importancia anotar que el señalamiento del Opositor a los argumentos utilizados por la Superintendencia de Industria y Comercio en relación con el criterio de nivel inventivo aplicado a otros casos de polimorfos no es correcto. El hecho es que la Superintendencia de Industria y Comercio ha otorgado en el pasado patentes a polimorfos. En la

resolución No. 20167 de agosto 24, 2000, la SIC otorga una patente de invención a todas las reivindicaciones de la solicitud 95-23869, que reclama formas cristalinas del clorhidrato de raloxifeno. En tal caso, la SIC asegura que cuando a solicitudes de patente se refiere, el patentamiento de formas cristalinas de un compuesto conocido en el estado de la técnica se justifica principalmente por la creatividad y racionalidad aplicadas en la disposición de las condiciones específicas que permiten la producción del compuesto cristalino que se diferencie inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica. La SIC concluye que una forma física de un compuesto poseería el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, puesto que para una persona medianamente versada en la materia no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica, el obtener un compuesto que corresponda a un patrón de difracción de rayos X específico. En conclusión, lo anterior solamente afirma que para el estudio de patentabilidad de las invenciones, tal como lo sugiere el Tribunal Andino, se requiere definitivamente un análisis caso por caso.

5- Para finalizar, es importante anotar que los patrones de difracción de rayos X (XRD) son una manera perfectamente válida para caracterizar las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud. El hecho de que diferentes polimorfos tengan un patrón de XRD particular, permite que una persona medianamente versada en la materia pueda claramente y sin ninguna ambigüedad, entender el alcance y los límites de la materia reivindicada.

Es importante no confundir el uso de herramientas conocidas para el desarrollo e identificación de productos inventivos, con el propio resultado de una invención (el producto o el procedimiento mismo). Las técnicas analíticas, como los patrones de XRD, el NMR o el IR, corresponden a herramientas conocidas en el arte químico, usadas para caracterizar y analizar por ejemplo un cristal. Sin embargo, el hecho de que esas técnicas sean comúnmente conocidas, no hace que el resultado sea menos inventivo; por ejemplo, dichas técnicas no pueden predecir si un polimorfo existirá; o si existe, si éste es separable o estable; y aun menos, cuáles serían sus características fisicoquímicas o biológicas; por el contrario, dichas características se derivan directamente de la creatividad y el trabajo realizado por el inventor.

4. Hago referencia a las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado con la presente solicitud, en respuesta al oficio No. 1490, notificado por fijación en la lista no. 62 de fecha 10 de febrero de 2006 (es decir, en mi respuesta a la otra oposición radicada por Procaps S.A.). Dichas modificaciones tienen como objetivo dar mayor claridad y especificidad a la reivindicación de la presente invención

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 del 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 del 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 la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295