

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 700 4814  
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-016766- -00013-0000

Fecha: 2012-02-22 15:35:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Señor Director  
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

**Trámite : 011**  
**Evento : 379**  
**Actuación : 444**

Referencia : Expediente No. **04.016.766**  
Asunto : Solicitud de patente para: **POLIMORFO DE FLINBANSERINA Y PROCEDIMIENTO INDUSTRIAL PARA SU PREPARACIÓN**  
Solicitante : BIDACHEM S.P.A.  
Fecha solicitud : 25 de febrero de 2004

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **17065** notificado por fijación en lista del 28 de octubre de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 18 de enero de 2012, solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **17065**.

3. Mediante oficio No. **17065** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

### **3.1 Análisis de patentabilidad**

#### **3.1.1 Novedad**

El Examinador considera que el documento D1: EP 0526434 titulado: "Derivados de Benzimidazolona Como Antagonistas 5-HT1A y 5-HT" afecta la novedad de la presente solicitud y específicamente del proceso de síntesis definido en las reivindicaciones 3 a 6. Según los argumentos expuestos, el documento D1 ya revela de manera directa la benzoimidazolona 2, la piperazina 3, el disolvente, la base y la separación del grupo protector por NaOH.

### 3.1.2 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento el Examinador ha citado la combinación del mencionado documento D1 con el documento D2: el libro Remington Farmacia. En primer lugar se objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2 indicando que a pesar de que D1 no revela la forma polimórfica reivindicada en la presente solicitud, D2 ya solucionaba el problema técnico al mencionar que dos polimorfos de una misma sustancia presentan diferencias en la estabilidad.

En segundo lugar se objeta el nivel inventivo de la reivindicación 7 en vista de las enseñanzas del documento D1. Afirma el Examinador que el problema técnico de la presente solicitud ya había sido resuelto por D1 al revelar composiciones de flibanserina activas en desórdenes del sistema nervioso central.

## 4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente los siguientes argumentos:

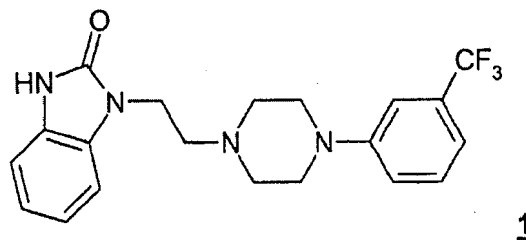
### 4.1 Análisis de patentabilidad

#### 4.1.1 Novedad

Siguiendo la práctica actual de su Despacho, la novedad es evaluada por comparación directa entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano, identificado por el Examinador como el documento D1.

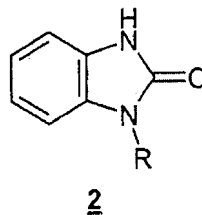
En el presente caso, la reivindicación 7 que ha sido objetada por falta de novedad define:

Un procedimiento para la preparación industrial de flibanserina 1 de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

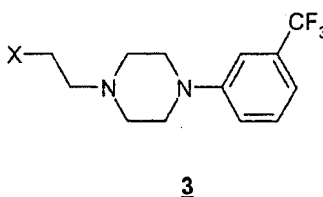


1

caracterizado porque, en una primera etapa de reacción, una benzoimidazolona 2



en la que R representa un grupo protector de aminas, se hace reaccionar con una piperazina 3



en la que X es un grupo saliente seleccionado entre cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y para-toluenosulfonato, en un disolvente seleccionado entre agua, alcoholes, mezclas de agua con alcoholes, disolventes apróticos polares y mezclas de los mismos con agua, en presencia de una base, y en una segunda etapa de reacción, el grupo R protector amino es separado.

En vista de lo anterior, para que el documento D1 pueda afectar la novedad de dicha reivindicación 7, **debe revelar todos y cada uno de los pasos y elementos técnicos del proceso.**

El Examinador, para soportar sus afirmaciones afirma que D1 dice que siguiendo el procedimiento descrito y usando los derivados de benzimidazol-2-ona y arilpiperazina apropiados se puede preparar el compuesto 3 (flibanserina) y que por lo tanto, la benzoimidazol-2-ona para preparar dicho compuesto es 1(protegido)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona y la arilpiperazina adecuada es 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-protegida en presencia de una base y un solvente como el alcohol.

Si se observa detenidamente D1, el compuesto referido por el Examinador (compuesto 3) no es el polimorfo A de flibanserina **sino la sal HCl de la misma**. Adicionalmente, según D1 la flibanserina se prepara según el ejemplo 1 que describe:

*“Una mezcla de **1-(4-clorobutil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona** (2g) y de **clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina** (2,03g) con carbonato de sodio (1,88 g) y yoduro de potasio (0,01 g) en etanol absoluto (100 ml) fue puesto en reflujo por 18 horas. Después de filtrar las sales inorgánicas y evaporar el solvente, el residuo fue disuelto en HCl disuelto y lavado con etil acetato. La fase acuosa fue alcalinizada fuertemente con NaOH al 30% y el producto, el cual es separado, fue extraído a etil acetato. Después de la deshidratación, el solvente fue removido con vacío y se obtuvo un sólido blanco; éste fue tratado con dietiléter, filtrado y recristalizado de isopropanol. 2,1 g del compuesto deseado fueron obtenidos. M.p. 160-161°C.*

[negrita fuera del texto]

A partir de lo anterior, no se entiende por qué el Examinador afirma que la benzoimidazol-2-ona para preparar el compuesto 3 de D1 (**sal HCl de flibanserina**) es 1(protegido)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona y la arilpiperazina adecuada es 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-protegida. Según el ejemplo aquí transcrito, los compuestos de partida para obtener la flibanserina son:

*“Una mezcla de **1-(4-clorobutil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona** (2g) y de **clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina** (2,03g)”*

En ningún caso se hace referencia a 1(protegido)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona y a 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-protegida. Lo anterior, específicamente porque el grupo protector de la benzoimidazolona empleada en el proceso de la presente solicitud se selecciona de: butilo, 1,1-difenilmetil, metoximetilo, benziloximetilo, tricloroetoximetilo, pirrolidinometilo, cianometilo, pivaloiloximetilo, alilo, 2-propenilo, t-butildimetilsilil, metoxi, tiometilo, 4-metoxifenilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fenoxi carbonilo, 4-cloro-fenoxicarbonilo, 4-nitro-fenoxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

Tampoco se hace referencia alguna a una 3-trifluorometil-fenilpiperazina-4-protegida.

Por lo anterior, se considera que el documento D1 no puede afectar la novedad del proceso de la presente solicitud, el cual permite obtener el polimorfo A de flibanserina y del cual no se revelan todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

## 4.1.2 Nivel inventivo

Siguiendo los lineamientos estipulados por la Decisión 486 y específicamente el artículo 18 de la misma, es posible afirmar que una solicitud no puede verse afectada en su nivel inventivo por una anterioridad o una combinación de anterioridades si en dichas anterioridades no existían enseñanzas sobre dicho polimorfo y si el polimorfo reivindicado provee un efecto técnico inesperado.

De manera particular, el INSTRUCTIVO PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD recientemente publicado por su Despacho menciona:

*Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo. Pero, **si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo.***

*Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, **entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo.***

[negrita fuera del texto]

Así, el Examinador de la presente solicitud ha limitado su análisis de patentabilidad a afirmar que el efecto técnico que aporta la forma polimórfica específica reivindicada en la presente solicitud es “una estabilidad mejorada”, ignorando los argumentos y las pruebas experimentales aportadas previamente (memorial radicado 10 de diciembre de 2007), las cuales fueron también aportadas durante la fase internacional junto con la solicitud de examen preliminar internacional y en el cual se reconoció tanto la novedad como el nivel inventivo de la presente solicitud. Dichos resultados han sido corroborados por más de 50 jurisdicciones en las cuales se ha otorgado patentes equivalentes para esta misma invención.

Así, se solicita atentamente y de nuevo tener en consideración la siguiente información:

Como se ha indicado anteriormente, el documento D1 solamente revela la sal clorhidrato de flibanserina, mientras que la presente solicitud está dirigida a la **base libre** del polimorfo A de flibanserina.

Para demostrar el nivel inventivo de la base libre del polimorfo A de flibanserina revelado en la presente solicitud se ha determinado si la flibanserina<sup>BASEPA</sup> (=base libre de flibanserina en forma de polimorfo A) es obvia para una persona medianamente versada en la materia en vista del documento D1. En este sentido, fue posible determinar que la flibanserina<sup>BASEPA</sup> tiene propiedades superiores sobre la flibanserina\*HCl (=sal HCl de flibanserina de acuerdo con D1) y las cuales no son reveladas o enseñadas por D1:

- a) La flibanserina \*HCl (de acuerdo con D1) absorbe humedad (higroscopicidad), mientras que la flibanserina<sup>BASEPA</sup> no muestra higroscopicidad a diferentes rangos de temperatura para diferentes valores de humedad relativa. Los resultados experimentales presentados previamente muestran que la flibanserina<sup>BASEPA</sup>, a temperatura ambiente para 53%, 75% y 94% de humedad relativa no absorbió humedad alguna. En contraste, la flibanserina\*HCl almacenada a 93% de humedad relativa recogió humedad sin limitación por lo menos hasta donde llegó el periodo de observación.

En vista de lo anterior, la flibanserina<sup>BASEPA</sup> puede ser empleada fácilmente en la preparación de productos farmacéuticos, mientras que la flibanserina\*HCl es definitivamente problemática para el desarrollo farmacéutico como cápsula o tableta. Más importante es la falta de control del peso o el cambio en las propiedades fisicoquímicas de la flibanserina\*HCl dadas por dicha condición. En consecuencia la flibanserina<sup>BASEPA</sup> resulta ventajosa desde el punto de vista farmacológico, resultado que no era previsible en vista de las enseñanzas de D1.

Para mejor referencia del Examinador se presenta nuevamente el anexo A y que demuestra lo mencionado.

- b) De acuerdo con el comportamiento térmico de la flibanserina\*HCl del arte previo, ésta puede dar lugar a muchos polimorfos. Este polimorfismo puede resultar problemático en términos de la estabilidad. El análisis DSC previamente presentado a su Despacho muestra varios eventos que se dan a diferentes temperaturas.

Mientras los eventos en 107°C y 135°C se relacionan con la desorción del agua y el solvente, los eventos en 153°C y 190°C-194°C sugieren transiciones a un estado físico diferente, siendo 226°C el punto de fusión.

Igualmente, el análisis DSC obtenido para la flibanserina\*HCl tras almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa y a 70°C a 75% de humedad relativa, respectivamente, así como para temperatura ambiente a 90% de humedad relativa, muestra el comportamiento térmico diferente de la sal en función de las condiciones de humedad, sugiriendo cambios relevantes en las propiedades fisicoquímicas del compuesto activo.

Del mismo modo, previamente se presentó el comportamiento término de la flibanserina<sup>BASEPA</sup> y en donde es posible ver un único evento: la temperatura de fusión de 161°C. El mismo comportamiento se da cuando el compuesto es almacenado a 40°C y 75% de humedad relativa, 70°C a 75% de humedad relativa y temperatura ambiente a 90% de humedad relativa.

Lo anterior también demuestra la ventaja farmacológica de la flibanserina<sup>BASEPA</sup>, la cual no era predecible a partir de D1.

Para mejor referencia del Examinador, se presentan nuevamente los anexos 2, 3 a 5 y 6 que demuestran lo mencionado.

- c) Una evaluación cualitativa de la solubilidad de acuerdo con la *European Pharmacopeia* permitió determinar que tanto la flibanserina<sup>BASEPA</sup> como la flibanserina\*HCl son igualmente solubles en agua. La sorpresiva solubilidad encontrada para la base libre del polimorfo A de acuerdo con la presente invención cuando es comparada con el clorhidrato del arte previo resulta inesperada para la persona medianamente versada en la materia, quién debido a sus conocimientos esperaría normalmente que la sal de adición de ácido fuera superior en este aspecto.
- d) Finalmente, a pesar de un comportamiento de solubilidad igual de la flibanserina<sup>BASEPA</sup> y la flibanserina\*HCl, resulta extraordinario que la flibanserina\*HCl es absolutamente inadecuada para formar suspensiones homogéneas, mientras que la flibanserina<sup>BASEPA</sup> es adecuada. La consecuencia práctica de esto es que no se pueden preparar suspensiones de la flibanserina\*HCl para uso oral, mientras que la flibanserina<sup>BASEPA</sup> es también aplicable en este tipo de formulaciones.

Por todo lo anterior se considera que la flibanserina<sup>BASEPA</sup> de conformidad con la presente solicitud resulta superior sobre la flibanserina\*HCl del arte previo y dado que las características ventajosas acá mencionadas no eran predecibles a partir de D1, éste no puede resultar un documento válido capaz de afectar el nivel inventivo del arte previo, menos aún cuando el documento D2, empleado como combinación tampoco resulta válido por las siguientes razones:

La persona medianamente versada en la materia sabe que las formas cristalinas, hidratos y polimorfos de un compuesto **no pueden ser predichas** y por lo tanto no resultan obvias. Las diferencias en las propiedades de las formas cristalinas, hidratos y polimorfos de un compuesto al ser comparados con la forma amorfa u otra forma del mismo no resultan predecibles. No existe una enseñanza general o sugerencia que permita predecir **cómo obtener** un polimorfo en particular y tampoco existe alguna enseñanza o sugerencia que permita **identificar y apreciar las propiedades** del polimorfo con respecto al compuesto ya conocido.

Del mismo modo resulta relevante poner de presente que **una sustancia activa debe siempre satisfacer requerimientos adicionales más allá de sus propiedades farmacológicas con el fin de ser aceptada como medicamento**. Estos parámetros están conectados en gran medida con la naturaleza fisicoquímica de la sustancia activa. Por lo tanto, existe la necesidad continua de nuevas formas cristalinas de sustancias activas, las cuales puedan ser formuladas convenientemente para la administración a pacientes y que resulten puras y altamente cristalinas para cumplir con los requerimientos y especificaciones farmacéuticas exigidas.

Preferiblemente, dichos compuestos serán fácilmente obtenidos y tendrán características favorables de volumen. Ejemplos de características de volumen son tiempos de secado, filtrabilidad, solubilidad, tasa de disolución intrínseca, estabilidad en general, estabilidad térmica e higroscopicidad. También resulta favorable la ausencia de productos de degradación en la composición farmacéutica, dado que si éstos se encuentran presentes en la composición farmacéutica podrían resultar menores que los especificados. Otro parámetro crítico a ser controlado es la higroscopicidad, por cuanto la absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del incremento de masa causado por la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad deben ser protegidas durante el almacenamiento, por medio de la adición de agentes de secado apropiados que protegen el ambiente de la humedad. Adicionalmente, la captación de humedad puede reducir el contenido de sustancia farmacéuticamente activa durante el

proceso de obtención si ésta es expuesta a un ambiente que no está protegido de la humedad. Consecuentemente, de preferencia, la higroscopicidad de una sustancia farmacéuticamente activa debe encontrarse bien caracterizada y dentro de lo posible estabilizada.

Dado que la modificación cristalina de una sustancia activa resulta relevante para poder proveer un contenido reproducible de la misma, existe la necesidad de clarificar cualquier polimorfismo de la sustancia activa tanto como sea posible. Si existen diferentes modificaciones polimórficas de una sustancia activa se debe ser cuidadoso para asegurar que la modificación cristalina de la sustancia no cambia en la preparación farmacéutica preparada a partir de ella. De otro modo, esto podría tener un efecto nocivo sobre la potencia reproducible del medicamento. En vista de lo anterior, se prefieren las sustancias activas caracterizadas por un polimorfismo ligero.

De otro lado, también se consideran favorables los niveles disminuidos de solventes orgánicos en la red cristalina, debido en parte a la potencial toxicidad del solvente en el recipiente como función de éste. Otro criterio que puede resultar de excepcional importancia bajo ciertas condiciones es la solubilidad de la sustancia activa, dependiendo de la selección de formulación o del proceso de síntesis. De esta manera si por ejemplo se preparan soluciones farmacéuticas (para infusiones) resultará esencial que la sustancia activa sea suficientemente soluble en los solventes fisiológicamente aceptables. Para medicamentos que deben ser administrados oralmente es muy importante que la sustancia activa sea y soluble biodisponible. Además, el proceso para preparar un compuesto tal también requiere ser llevado a cabo convenientemente a gran escala. Consecuentemente, sin restricciones, ejemplos de parámetros que deben ser controlados son: la estabilidad de la materia prima bajo condiciones ambientales diferentes, la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales. La sustancia farmacéuticamente activa empleada para preparar las composiciones farmacéuticas debe por lo tanto tener una muy buena estabilidad y la cual pueda ser garantizada bajo todo tipo de condiciones ambientales.

En este sentido consideramos de relevante importancia mencionar que las solicitudes dirigidas a polimorfos de sustancias conocidas y de las cuales se puede poner en práctica sus nuevas propiedades, son patentables ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos o de Europa. Lo mismo aplica para las oficinas de patente más importantes, toda vez que las formas cristalinas, hidratos y polimorfos de una sustancia activa son consideradas mejoras sustanciales de carácter técnico y que no eran conocidas al momento de revelar la sustancia activa.

En vista de lo anterior, tanto el proceso de obtención de la forma cristalinas del compuesto de conformidad con la presente invención y las composiciones farmacéuticas que lo contienen tampoco fueron descritos ni resulta predecibles a partir de D1 o D2, los cuales ni siquiera revelan el compuesto de la presente invención como tal. Así pues, el proceso de obtención de las reivindicaciones 3 a 6 y las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 7 también tienen nivel inventivo.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

## 5. ANEXOS

- Anexos 1 a 6 relativos a resultados experimentales presentados durante la fase internacional

Señor Director,

  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

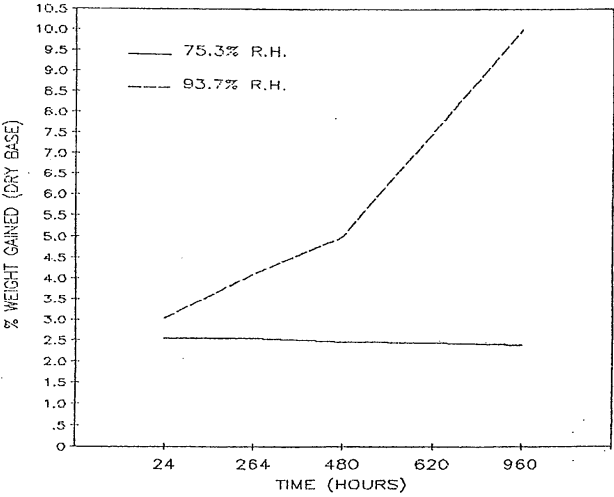
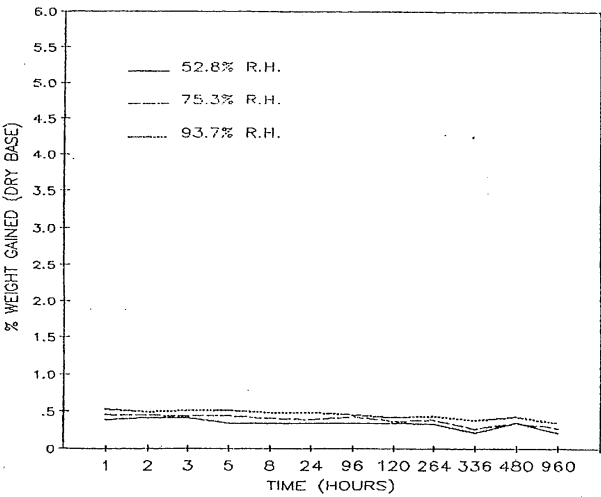
C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14058-841-001-3

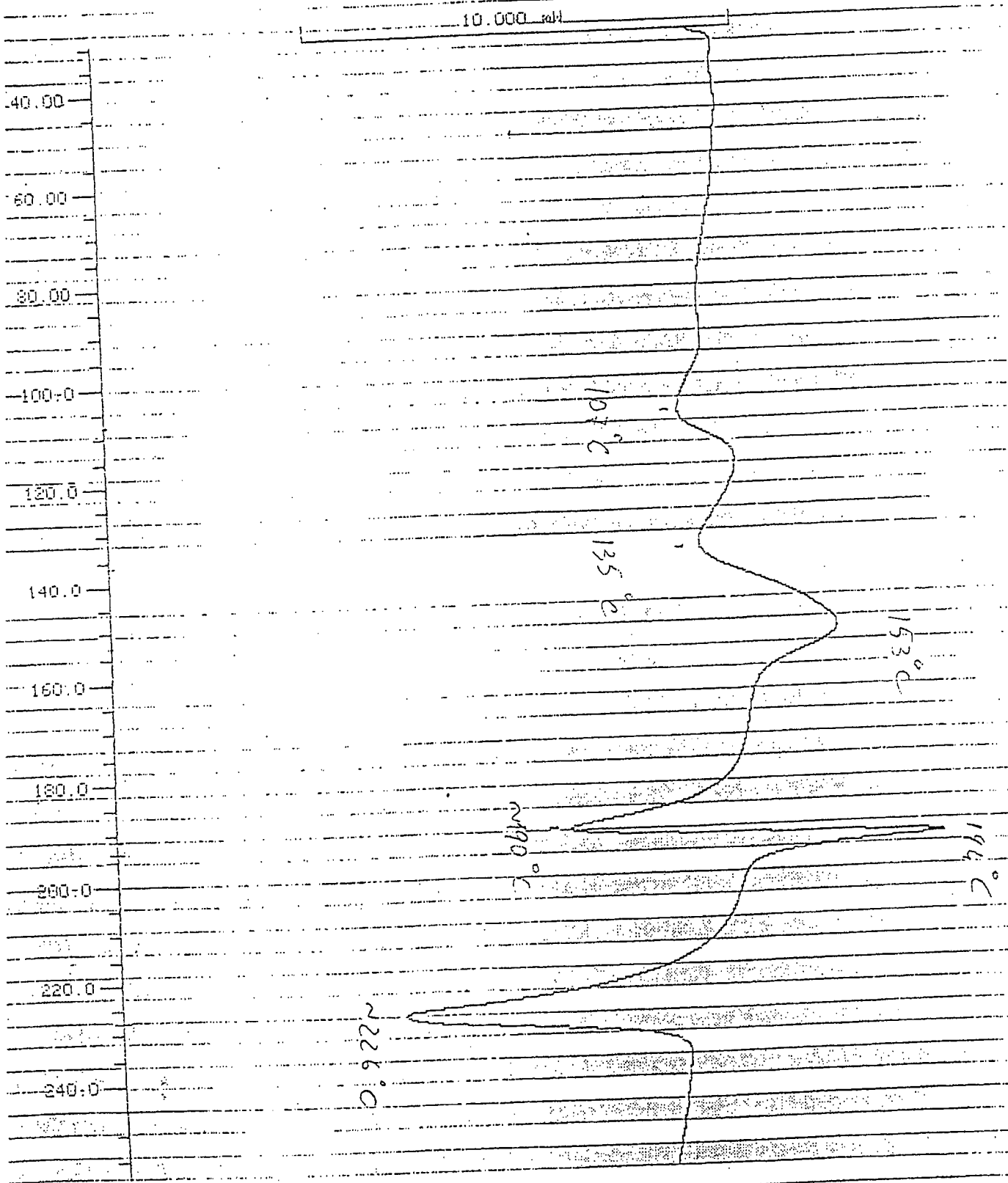
JMS\JMSID-211145\WPC14058  
No. M-2012-211145\JMS

Base vs Hydrochloride: Comparative Hygroscopicity Studies



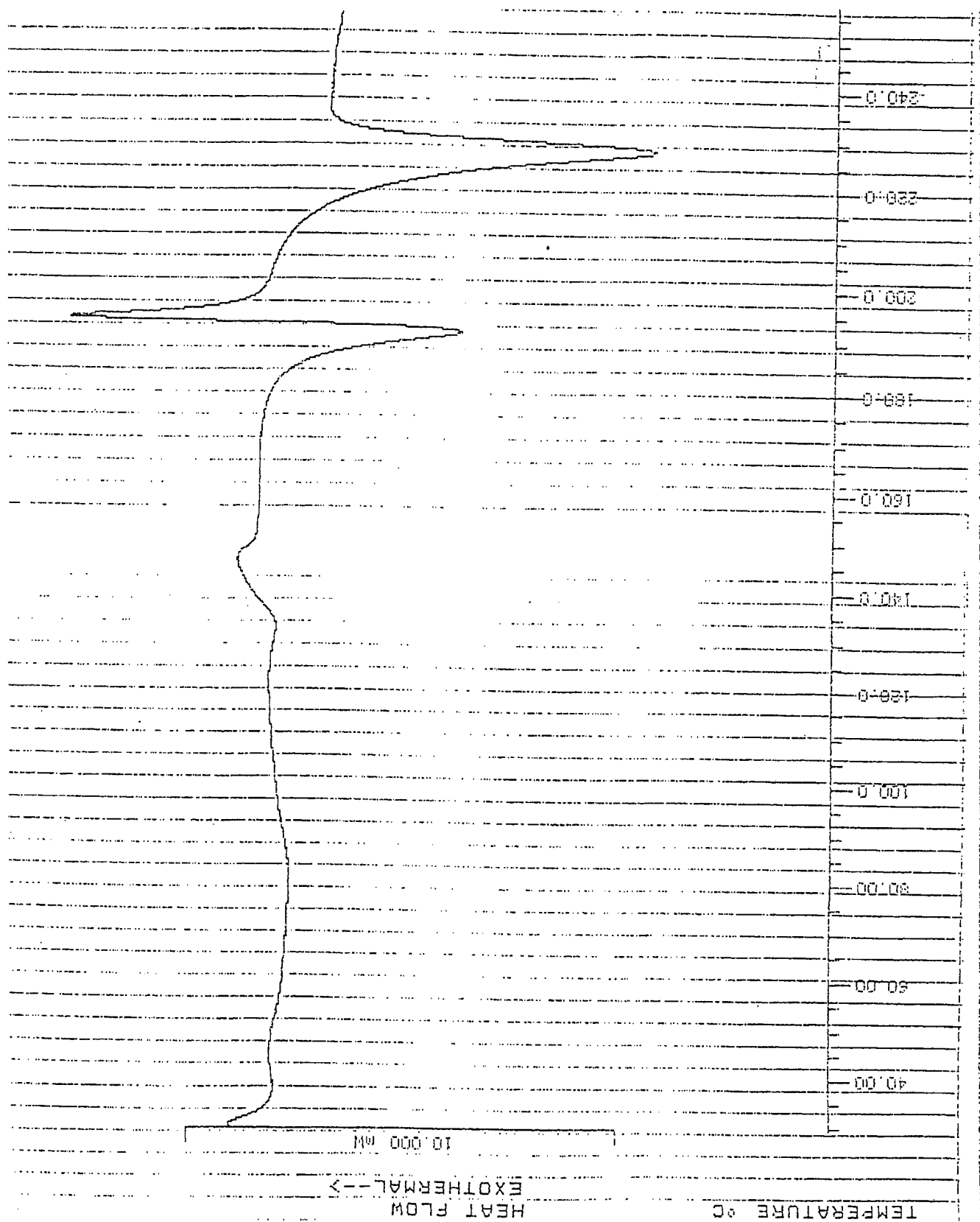
IDENT. NO. 228  
WEIGHT 4.875 mG

TEMPERATURE °C  
HEAT FLOW  
EXOTHERMAL -->

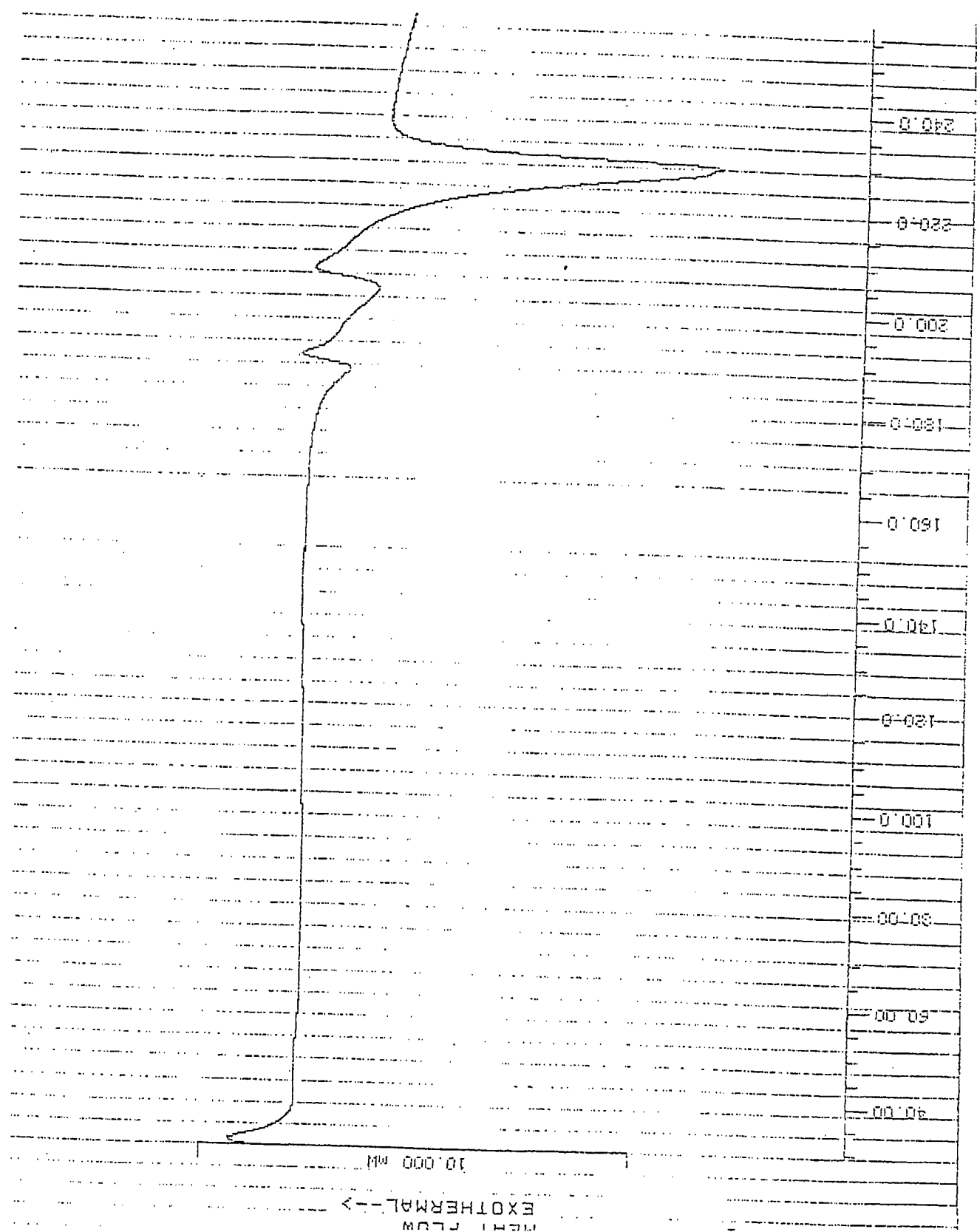


Annex 2: DSC-Thermogram of Filbanserin\*HCl

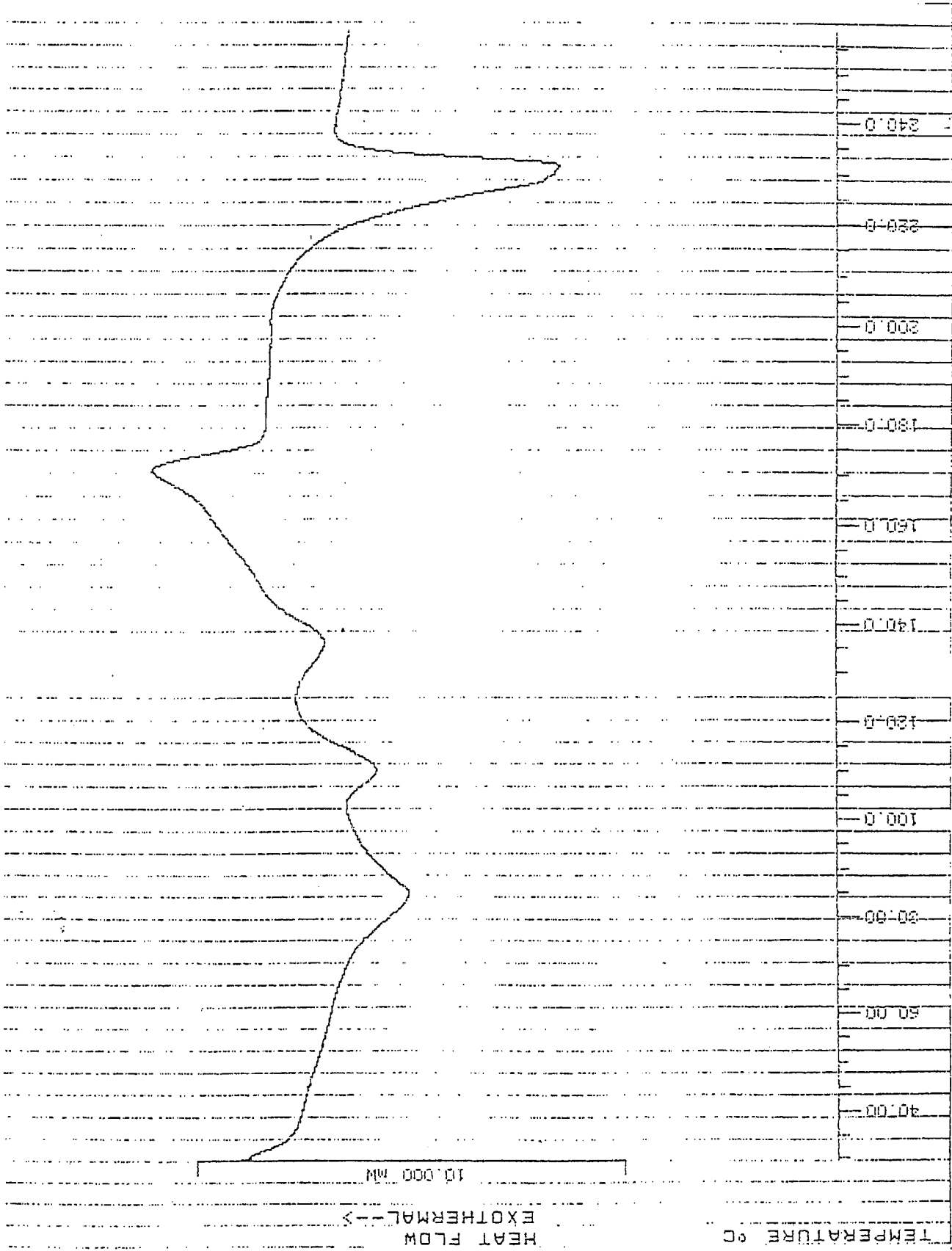
Annex 3: DSC-Thermogram of Filbanserin\*HCl after storage at 40°C / 75% relative humidity



Annex 4: DSC-Thermogram of Filbanserin\*HCl after storage at 70°C / 75% relative humidity



Annex 5: DSC-Thermogram of Filbanserin\*HCl after storage at RT / 90% relative humidity



Annex 6: DSC-Thermogram of Filbanserin<sup>BasePA</sup>

