

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161167- -00012-0000

Fecha: 2014-01-09 16:20:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **11.161.167**
Asunto : Solicitud de patente para: **CRISTALES DE SOLVATO EN ACETONA DE TRITILLO-OLMESARTAN-MEDOXOMIL Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS**
Solicitante : **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
Fecha de solicitud : 24 de noviembre de 2011.

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. **16178** notificado por fijación en lista el 03 de septiembre de 2013.

2. Mediante memorial del 27 de noviembre de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial.

3. Mediante oficio No. **16178** 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 se refieren a la claridad del título, a la claridad del pliego reivindicatorio y a la novedad de las reivindicaciones 1-23 en vista de los documentos D1: US2006074117, D2: US2006069141, D3: US2006149078, D4: WO2007148344 y D5: WO2008043996.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones y un nuevo título.

4.1.1 El título se ha modificado de la siguiente manera:

**“CRISTALES DE SOLVATO EN ACETONA DE TRITILO-OLMESARTAN-MEDOXOMIL
Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS”**

4.1.2 Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2, 4, 6-9, 14-16.
- Se modificaron las reivindicaciones 1, 3, 5, 13, 22 y 23.
- Se agregaron nuevas reivindicaciones 15 a 18.
- Se reenumeraron las demás reivindicaciones.

Se modificó la reivindicación 1 para caracterizar los cristales de solvato en acetona en términos de los 20 picos correspondientes de la difracción de cristal de rayos X como se encuentra divulgado en las Figuras 1 y 2 de la presente solicitud. La reivindicación original 3 se modificó para incluir la temperatura “96.3°C” y eliminar la referencia a las figuras del pliego reivindicatorio. La anterior modificación está soportada por las divulgaciones de las Figuras 4 y 5 de la presente solicitud. Se agregaron las características técnicas de la reivindicación original 9 en la reivindicación original 5, nueva reivindicación 3. Similarmente, se modificó la reivindicación original 13 para incluir las características técnicas de la reivindicación original 16. Estas modificaciones están

soportadas en los Ejemplos 1 y 2 de la descripción de la presente solicitud. Se modificaron las reivindicaciones originales 22 y 23 para aclarar las características de las reivindicaciones previas a las cuales hacían referencia, es decir se incluyeron las características técnicas esenciales mencionadas previamente en las reivindicaciones originales 5 y 13, respectivamente. Finalmente, se agregaron nuevas reivindicaciones 15 a 18 de la siguiente manera:

- nueva reivindicación 15 incluye las características técnicas de las reivindicaciones originales 5, 9 y 12.
- nueva reivindicación 16 incluye las características técnicas de las reivindicaciones originales 13, 16, 18 y 20.
- nueva reivindicación 17 incluye las características técnicas de la nueva reivindicación 13.
- nueva reivindicación 18 incluye las características técnicas de la nueva reivindicación 14.

De esta manera, teniendo en cuenta los cambios realizados al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 16, de la Dec. 486 de la Comunidad Andina, el cual se refiere a la novedad de la invención se establece que:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

El método mediante el cual se evalúa la novedad de una invención, es a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, para que una

invención se objete por novedad, es porque sus características esenciales son **exactamente iguales** a las de un documento del estado de la técnica. Por lo tanto **en caso que llegue a existir al menos una diferencia entre dicha comparación**, se afirma que la invención **SI** cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

Los documentos D1 a D4 no divulgan ni sugieren los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil que se reclaman en las nuevas reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud. Respetuosamente consideramos que la acción oficial falla en apreciar las características técnicas esenciales de la presente invención y/o malinterpreta las divulgaciones de los documentos D1 a D4. Específicamente, consideramos que la acción oficial no distingue precisamente entre los 3 siguientes compuestos: olmesartan, tritilo-olmesartan-medoxomil ("**MTT**" en los documentos citados) y olmesartan-medoxomil ("**OLM-Mod**" en los documentos citados). En la página 1 en el tercer párrafo de la descripción de la presente solicitud se explica la diferencia entre estos tres compuestos.

En la Acción Oficial en el la tabla de comparación de las características esenciales del punto 7, se establece que las "características esenciales" de la reivindicación original 1 es solamente el compuesto MTT solo (sin tener en cuenta su forma, estructura ni otras características). La acción oficial luego objeta la reivindicación basada en los documentos D1-D4, los cuales supuestamente divulgan esta característica. Sin embargo, la caracterización de la reivindicación 1 en la acción oficial hace caso omiso de otras características que se reclaman y que se requieren en dicha reivindicación, como son la forma (cristal de solvato en acetona) y la estructura (PXRD) de MTT. Estas otras características que se reclaman y que no se discuten en la objeción son novedosas e inventivas sobre D1 a D4.

La acción oficial objeta las reivindicaciones originales 1 a 4 (nuevas reivindicaciones 1 y 2) porque los documentos D1 a D4 divulgan un compuesto de tritilo-olmesartan-medoxomil (MTT). Sin embargo, como se mencionó anteriormente las

actuales reivindicaciones no están dirigidas a MTT solamente. Por el contrario, las nuevas reivindicaciones 1 y 2 están dirigidas a cristales de solvato en acetona de MTT que tienen un PXRD específico. La acción oficial falla en presentar argumentos o en citar el soporte dentro de los documentos D1 a D4 en donde se divulgan todas estas características de MTT.

Respetuosamente manifestamos que los documentos D1 a D4 no divulgan cristales de solvato en acetona de MTT que tienen el PXRD reivindicado, como se reclama en la presente solicitud. Por el contrario, los documentos D1 a D4 apenas divulgan un proceso para producir OLM o cristales de OLM utilizando MTT con un reactivo de partida o un compuesto precursor. Las divulgaciones de OLM, cristales de OLM o MTT como reactivo de solución no anticipa o destruye la novedad de las presentes reivindicaciones porque estos compuestos no son equivalentes a los cristales de solvato en acetona de MTT (con un PXRD específico). Adicionalmente, los documentos D1 a D4 no divulgan o sugieren MTT que esté en alguna forma particular (ejemplo, solvato/no-solvato o cristal/no cristal) o estructura (por ejemplo, PXRD) que son requeridos por la presente invención. De esta manera, los cristales de solvato en acetona de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 no están divulgados en D1 a D4 y son química, física y patentablemente distintos de cualquiera de los compuestos divulgados en las referencias citadas.

No es claro si existe alguna mal interpretación en (1) las características esenciales de las presentes reivindicaciones; (2) en la distinción entre olmesartan, MTT y OLM-Mod; o (3) la información que está divulgada en los documentos citados. Independientemente de lo anterior, los cristales de solvato en acetona de MTT que tienen el PXRD específico de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 no están divulgados ni sugeridos en D1 a D4. De esta manera se solicita amablemente retirar esta objeción de las nuevas reivindicaciones como se presentan actualmente.

Lo anterior se ve soportado por el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho el cual establece que: *"Ahora bien, los polimorfos de un compuesto conocido en el estado de la técnica se consideran nuevos si, dadas sus características técnicas esenciales, tienen una forma estructural generada por la manera en que sus moléculas se posicionan y*

relacionan dentro de la red cristalina, no descrita en el estado de la técnica.” De esta manera, se observa que las características técnicas esenciales de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 no estaban descritas en el estado de la técnica por lo que se considera que estas reivindicaciones si son novedosas.

Por otro lado, se manifiesta respetuosamente que los documentos D1 a D2 no divulgan o sugieren el método para producir cristales de solvato en acetona de tritilo olmesartan medoxomil reclamado en las nuevas reivindicaciones 3 a 6 de la presente solicitud.

Como se discutió anteriormente, la acción oficial no tiene en cuenta las “características esenciales” de la presente reivindicaciones y/o malinterpreta las divulgaciones de D1 a D2. Específicamente la Acción Oficial establece que la “característica esencial” de la reivindicación original 5 es un método para producir cristales que comprende precipitar cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil y objeta que dicha reivindicación no tiene novedad de acuerdo con la información dentro de las reivindicaciones de los documentos D1-D2. Sin embargo, las reivindicaciones de los documentos D1-D2 que se citan en la tabla comparativa de la página 5 del oficio no. 16178, no soportan esta objeción. La siguiente tabla comparativa resalta como las actuales reivindicaciones son diferentes de las divulgaciones de D1 y D2:

Nueva reivindicación 3	D1- Reivindicaciones 1, 3, 18, 21	D2- Reivindicaciones 1, 5
Un método para producir cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil (MTT) con PXRD específico, el cual comprende un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona,	Un proceso para purificar OLM-Mod que comprende adicionar agua a una solución que contiene OLM-Mod en una cetona de C ₃ -C ₆ (ej. acetona) y recuperar el OLM-Mod purificado.	Un proceso para preparar OLM-Mod que comprende reaccionar MTT con reactivos para obtener una solución de OLM-Mod y un precipitado de trifenil carbinol.

en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 5% (peso/peso) o menos de agua.		
Nota: el método está dirigido para hacer cristales de solvato en acetona de MTT.	Nota: el método está dirigido a purificar OLM-Mod y <u>no</u> para hacer cristales de solvato en acetona de MTT.	Nota: el método está dirigido para preparar OLM-Mod utilizando MTT como un reactivo de partida. El método <u>no</u> está dirigido para hacer cristales de solvato en acetona de MTT. De hecho, MTT es destruido (es decir, convertido en OLM-Mod) durante el proceso reclamado.

A este respecto, respetuosamente se pone de presente que al parecer el Examinador no tiene en cuenta las características esenciales de las presentes reivindicaciones y/o la información divulgada en las referencias citadas. Como se observa en la tabla anterior, el documento D1 divulga un proceso para purificar olmesartan medoxomil (OLM) pero no para producir cristales de MTT (ver también reivindicaciones 1, 3, 18 y 21 y los Ejemplos en D1). El esquema en [0003] de la presente descripción muestra que MTT es químicamente diferente de olmesartan y OLM-Mod. Similarmente, la tabla comparativa de arriba muestra que el documento D2 divulga un proceso para producir OLM usando MTT como un material de partida, pero no divulga un método para producir cristales de MTT (ver reivindicaciones 1 y 5 o los Ejemplos en D2).

Teniendo en cuenta lo anterior, los documentos D1 y D2 no proporcionan alguna divulgación con respecto al método para producir cristales de solvato en acetona de MTT. De esta manera, la nueva reivindicación 3 tiene novedad sobre D1 y D2 toda vez que la materia allí recitada no se encuentra anticipada en dichos documentos y por ende, las reivindicaciones dependientes 4 a 6 también tienen novedad.

Con respecto a la nueva reivindicación 7, respetuosamente manifestamos que los documentos D4 y D5 no divulgan ni sugieren un método para producir cristales de solvato

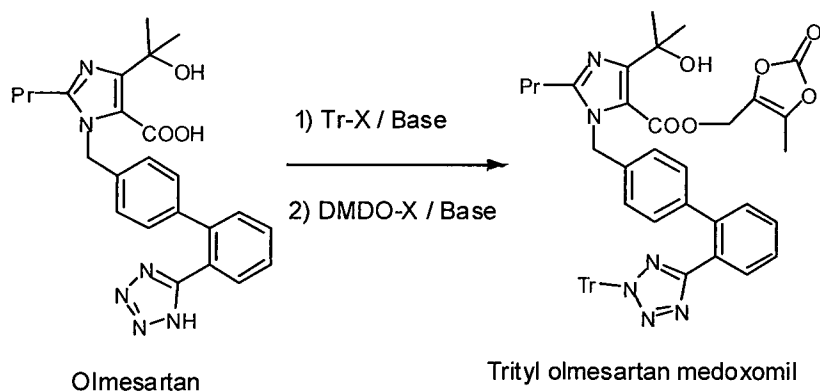
en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil reivindicado en las nuevas reivindicaciones 7 a 11 de la presente solicitud. Similar a los argumentos presentados anteriormente respetuosamente manifestamos la acción oficial no tiene en cuenta las "características esenciales" de la presente reivindicaciones y/o malinterpreta las divulgaciones de D4 a D5. Específicamente la Acción Oficial establece que la "característica esencial" de la reivindicación original 13 es un método para producir cristales que comprende (1) tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en acetona y (2) precipitar los cristales de solvato en acetona de MTT a partir de la reacción (ver tabla comparativa de la página 6 de la acción oficial no. 16178) y objeta que dicha reivindicación no tiene novedad de acuerdo con la información de los documentos D4-D5. Sin embargo, la información citada de los documentos D4-D5 en la tabla comparativa no soporta esta objeción. La siguiente tabla comparativa resalta como las actuales reivindicaciones son diferentes de las divulgaciones de D4 y D5:

Nueva reivindicación 7	D4- esquema pág. 7	D5- esquema pág. 2
Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 [cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil (MTT) con PXRD específico], el cual comprende los siguientes pasos: (1) tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y (2) precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1, en donde el	Un proceso que incluye la detritilación de MTT <u>para obtener OLM-Mod.</u>	Un proceso que incluye los pasos de reaccionar compuestos (IV) y (II) para crear un reactivo. Este reactivo luego es reaccionado con el compuesto (III) para crear MTT. El MTT que se produjo es luego convertido a OLM-Mod (ver esquema 1 y párrafo siguiente al esquema).

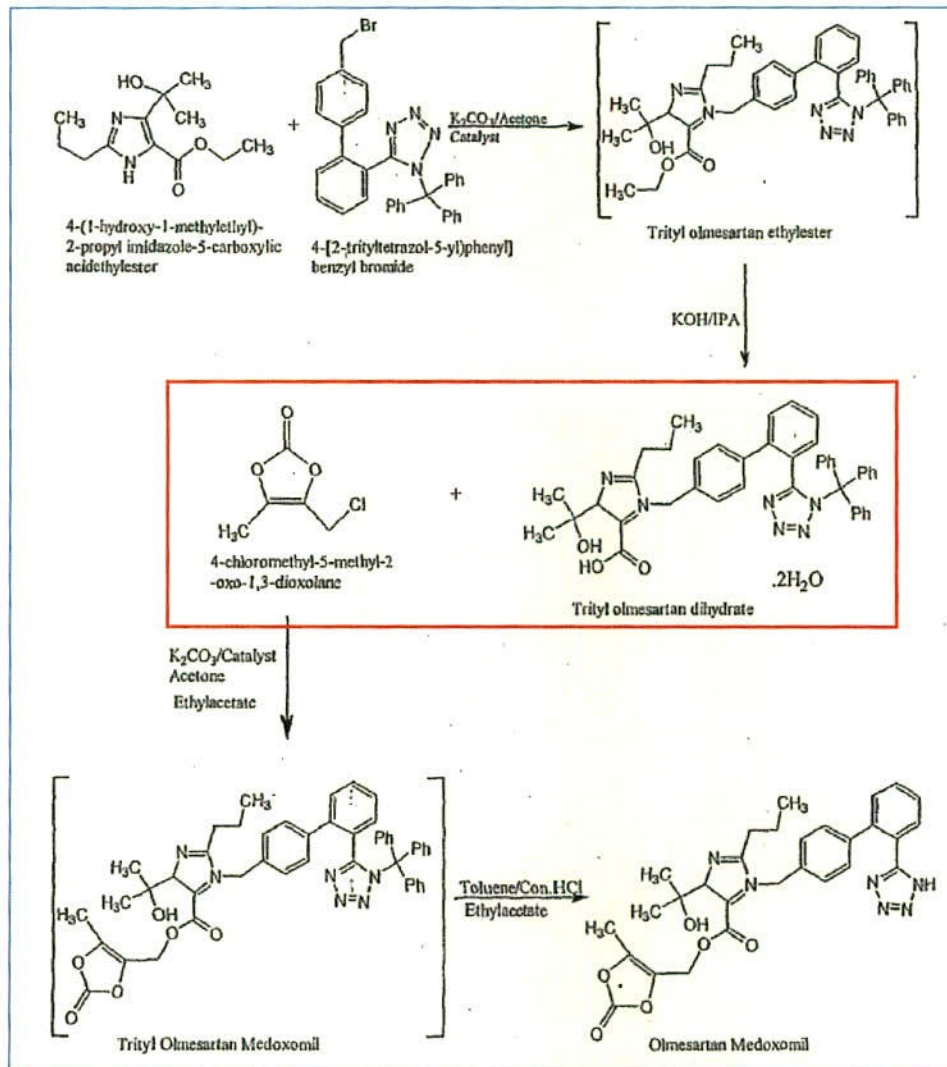
contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos.		
Nota: el método está dirigido para hacer cristales de solvato en acetona de MTT.	Nota: Contrario a las afirmaciones en la Acción Oficial, el documento D4 <u>no</u> divulga un proceso de tritilación y esterificación de <u>olmesartan</u> en solvente de acetona para producir cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil. De hecho, olmesartan no está ni siquiera presente en la reacción mostrada en D4.	Nota: el documento D5 no divulga ambos pasos del proceso reclamado en la nueva reivindicación 7 porque olmesartan no es utilizado como un reactivo para producir tritilo-olmesartan-medoxomil. Además, D5 no divulga la precipitación de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la reacción.

La tabla comparativa anterior muestra que los procesos divulgados en D4 y D5 son completamente diferentes del proceso reclamado en la presente invención. Es importante resaltar que ambos documentos D4 y D5 utilizan un compuesto diferente como precursor de MTT (es decir, no olmesartan). Para aclarar lo anterior, se presenta a continuación el proceso reclamado en la presente solicitud en comparación con el de los documentos D4 y D5:

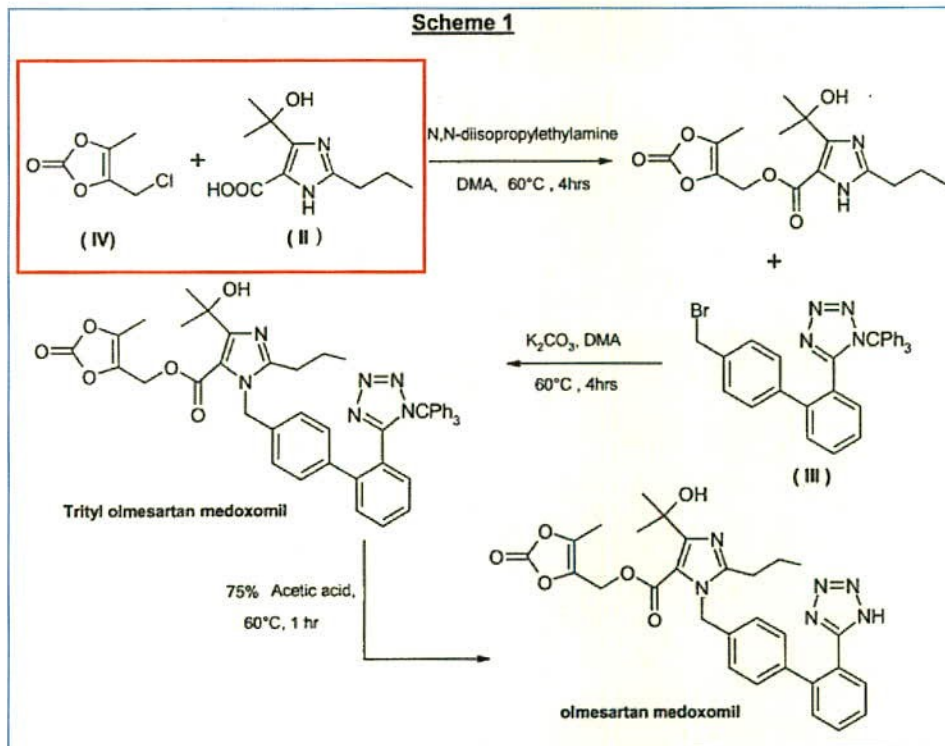
Proceso reivindicado en la presente solicitud:



Proceso de D4



Proceso de D5



El documento D4 no divulga ningún método para aislar MTT de acetona o un solvente que contiene acetona. Se manifiesta que sería física-químicamente imposible para el MTT divulgado en D1-D4 que esté en una forma de solvato en acetona. Por el contrario, las divulgaciones de D4 están limitadas a un proceso de detritilación de MTT para obtener OLM-Mod. Como se muestra anteriormente el proceso de D4 no emplea el olmesartan como un compuesto intermediario (ver caja roja) y por ende falla en divulgar cualquier proceso que utilice olmesartan como un material de partida.

Aunque el esquema de la página 7 del documento D4 describe un paso de esterificación, la Acción Oficial falla en mostrar el paso reclamado de tritilación de olmesartan. Adicionalmente, la persona versada en la materia no reconocería (i) si MTT está presente en una forma amorfa o cristalina sólida sin datos de cristalografía; (ii) si MTT está presente en forma de no solvato o solvato, o (iii) si MTT está en la forma de solvato en acetona sin analizar los datos de contenido de solvente dentro del sólido MTT.

Ninguna de las referencias D1-D4 divulgan algún dato específico o sugiere algo sobre los puntos anteriores (i) a (iii).

Con respecto al documento D5, su proceso también no emplea el olmesartan como un compuesto intermediario y por ende no divulga ningún proceso usando olmesartan como material de partida. Específicamente el esquema 1 del documento D5 muestra que un paso de esterificación ha sido llevado a cabo en una reacción de compuestos (IV) y (II) (es decir, no olmesartan) para producir un reactivo que es luego reaccionado con el compuesto (III). Por ende, D5 falla en divulgar ambas partes del proceso (paso de tritilación de olmesartan y paso de esterificación del olmesartan tritilado resultante) reclamado en la nueva reivindicación 7. De esta manera, la nueva reivindicación 7 tiene novedad sobre D4 y D5 y por ende, las reivindicaciones dependientes 8 a 11 también tienen novedad.

Adicionalmente, la descripción de la presente solicitud en la página 15, líneas 24-29 establece:

“Mediante la utilización de los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención como un intermediario sintético, se puede producir el olmesartan-medoxomil de alta pureza, con un contenido reducido de impurezas o análogos. Las impurezas o los análogos cuyo contenido se reduce incluyen, por ejemplo, olmesartan y el deshidrato de olmesartan-medoxomil.”

La presente solicitud soluciona el problema técnico de proporcionar una forma de tritilo-olmesartan-medoxomil mejorada, la cual, cuando se usa como un intermediario logra olmesartan medoxomil mejorado en términos de pureza.

El documento D5 no sugiere como se puede solucionar el problema técnico al proporcionar cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil. Particularmente, el documento D5 no divulga o sugiere si tritilo olmesartan medoxomil puede estar presente en una forma específica cristalina como un solvato de un solvente específico.

El documento D5 divulga que tritilo olmesartan medoxomil (MTT) está presente como un polvo sólido (ver Ejemplo 5). Sin embargo, un "sólido" puede estar presente en varias formas y no sería posible determinar en cual forma específica está el sólido, sin ningún dato de apoyo o información de identificación. Por ejemplo, un "sólido" puede ser un sólido amorfo o un sólido cristalino. Una persona versada en la materia no puede saber si MTT utilizado en D5 está presente como un sólido cristalino porque no existe ningún dato de PXRD del MTT para identificar su forma sólida. Además, aunque el MTT esté presente como un sólido cristalino, puede estar presente en varias formas cristalinas. Una persona versada en la materia no puede saber la forma cristalina precisa de MTT divulgado en D5 porque no hay datos de PXRD del MTT para identificar su forma cristalina. Adicionalmente, un "sólido" puede estar presente en una forma de no solvato o de solvato. Una persona versada en la materia no puede saber si MTT utilizado en D5 está presente en forma de solvato porque no hay datos para analizar el contenido de solvente en el MTT. Aún más, incluso si MTT estuviera presente en una forma de solvato, puede estar presente como un solvato de múltiples tipos de solventes. Además incluso si un sólido es cristalizado a partir de un solvente particular, no es necesariamente el caso de que el sólido sea obtenido como un solvato del solvente. Una persona versada en la materia no puede saber en D5 que tipo de solvente un solvato de MTT se puede usar porque no hay datos para identificar el tipo de solvente contenido en un solvato de MTT. En resumen, el documento D5 no divulga ni sugiere nada con respecto a si el MTT puede estar presente en una forma cristalina específica como un solvato de un solvente específico y por ende no sugiere como el problema técnico de la presente invención se podría solucionar al proporcionar cristales de solvato en acetona de MTT. De esta manera, se puede observar que la presente invención no se hubiera podido derivar de manera obvia a partir de D5.

Como evidencia para soportar el efecto que se mencionó anteriormente (página 15, líneas 24-29 de la descripción de la presente solicitud) se proporciona a continuación los siguientes datos experimentales, en donde los contenidos de impureza han sido medidos en tritilo-olmesartan-medoxomil (MTT) preparado de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 y el Ejemplo de Referencia y en olmesartan medoxomil (OLM) obtenidos por un método conocido a partir de los MTT de Ejemplos 1 y 2 y del Ejemplo de Referencia de la

descripción de la presente solicitud. A partir de la siguiente información se podrá apreciar que el Ejemplo de Referencia no dieron cristales de solvato en acetona. La Tabla de abajo indica el contenido (5) de una impureza medida por la relación de las áreas de los picos HPLC respectivos:

Impurezas	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo de Referencia
	%	%	%
[en MTT]			
MTT-deshidratado	0.08	0.09	0.13
Total impurezas	0.42	0.40	0.58
[en OLM]			
OLM- deshidratado	0.10	0.09	0.14
Total impurezas	0.27	0.30	0.35

[MTT-deshidratado= tritilo-olmesartan-medoxomil deshidratado]

Como se muestra en la Tabla anterior, el contenido de MTT-deshidratado en MTT es reducido al obtener cristales de solvato en acetona de MTT siguiendo los pasos de tritilación y esterificación (0.08 o 0.09% vs. 0.13%) y como resultado el contenido de OLM-deshidratado en OLM es reducido siguiendo el paso de detritilación (0.10 o 0.09% vs. 0.14%).

Similarmente, el contenido de total de impurezas en MTT es reducido al obtener cristales de solvato en acetona de MTT (0.42 o 0.40% vs. 0.58%) y como resultado el contenido total de impurezas en OLM es reducido (0.27 o 0.30% vs. 0.35%).

Se debe apreciar que cualquier reducción en el contenido de impurezas en un producto farmacéutico es deseable. Adicionalmente, la reducción en el contenido de impurezas logrado es significativo porque permite que el producto farmacéutico cruce un umbral crítico desde el punto de vista regulatorio. Específicamente un producto industrial farmacéutico se produce usualmente de acuerdo con las regulaciones establecidas en el "International Conference On Harmonisation of Technical requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use" (ICH) para la armonización internacional en registraci3n de productos farmac3uticos. Las pautas del ICH establecen umbrales para los niveles de impurezas. Particularmente, el "umbral de identificaci3n" de 0.10% dicta que un requisito m1s oneroso debe ser cumplido por el solicitante (por ejemplo, lograr caracterizaci3n estructural para las impurezas) que el bajo "umbral de reportaje" de 0.05%. El "umbral de calificaci3n" de 0.15% a su vez dicta un requerimiento a3n m1s oneroso para el solicitante (por ejemplo, adquirir los datos de seguridad biol3gica relacionada con las impurezas). Estos umbrales se pueden observar en la p1gina 8 de las pautas del ICH ("Impurities In New Drug Substances Q3A(R2)" disponibles en:

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/impurities-in-new-drug-substances.html>

De esta manera, si un contenido de impureza particular se puede reducir a trav3s del umbral de 0.10% o 0.15%, se proporciona una mejora sustancial en t3rminos de un desarrollo m1s eficiente de un producto industrial farmac3utico. En la presente invenci3n como se muestra con los datos anteriores, el contenido de OLM-deshidratado en OLM se puede reducir de m1s de 0.10% (Ejemplo de Referencia) a 0.10% o menos (Ejemplos 1 y 2), de esta manera cruzando el "umbral de identificaci3n" de 0.10% que se establece en la gu3a del ICH y por ende, representado una mejora sustancial.

En vista de lo anterior se establece que el efecto t3cnico de mejorar olmesartan medoxomil en t3rminos de pureza se ha demostrado y el problema t3cnico fundamental de la presente invenci3n ha sido solucionado. Adicionalmente, como se mencion3 anteriormente la soluci3n a este problema t3cnico no est1 divulgada ni sugerida en el estado de la t3cnica. Teniendo en cuenta lo anterior y que el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCI3N Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho establece que: *"Pero, si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema t3cnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmac3utica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerar1 inventivo"*, se puede concluir que la presente solicitud no solo tiene novedad sino que tambi3n tiene nivel inventivo.

~~15~~

4.3 Conclusiones

A partir de la modificación del pliego reivindicatorio, se ha superado la objeción de novedad y con lo anterior, se ven satisfechos todos los requisitos imprescindibles para que el presente Despacho otorgue el derecho de patente a la invención de la presente solicitud. Los documentos D1-D5, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar la novedad y el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Adicionalmente se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 16178, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-15869-0841-031-9
COLO-15869-0264-005-1
COLO-15869-0264-006-9
FBJ\FBJ\ID-255709\WPC15869
No. M-2013-255709\FBJ

mem

REIVINDICACIONES

1. Cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil, que comprende 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartan-medoxomil, el cual exhibe los siguientes picos en el ángulo de difracción 2θ , en difracción de cristal en polvo de rayos-X: 6.0, 10.2, 10.6, 12.0, 13.6, 14.3, 15.7, 18.0, 19.3, 19.8, 20.7, 21.3, 22.3, 22.9, 24.1, 24.8, 25.3, 25.9, 29.0 y 30.2 grados, con un margen de error de ± 0.2 grados.

2. Los cristales de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales exhiben un pico a 96.3°C en el análisis del calorímetro de exploración diferencial de los cristales.

3. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 5% (peso/peso) o menos de agua.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 2% (peso/peso) o menos de agua.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 3 a 5, en donde se agrega un cristal de siembra.

7. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1,

en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 2% (peso/peso) o menos.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 en 0°C a 25°C.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 en 15°C a 25°C.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 7 a 10, en donde se agrega un cristal de siembra.

12. Un método para producir el olmesartan-medoxomil, el cual comprende un paso de remover el grupo tritilo de los cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende un paso de precipitar cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1,

en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos.

15. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de preparar una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona obtenida en el Paso 1,

en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua y un cristal de siembra se puede agregar opcionalmente.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1,

en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos, los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 en 0°C a 25°C y un cristal de siembra se puede agregar opcionalmente.

17. Un método para producir el olmesartan-medoxomil, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de preparar una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona;

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en

acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 a partir de la solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona obtenida en el Paso 1, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua;

(Paso 3) un paso de remover el grupo tritilo en cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil obtenidos en el paso 2.

18. Un método para producir el olmesartan-medoxomil, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua;

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1, en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos, y

(Paso 3) un paso de remover el grupo tritilo en cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil obtenidos en el paso 2.