

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178426- -00005-0000

Fecha: 2014-02-03 15:57:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **11 178426**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

“FORMAS CRISTALINAS DE 2-{4-[N-(5,6-DIFENILPIRAZIN-2-IL)-N-ISOPROPILAMINO]BUTILOXI}-N-(METILSULFONIL)ACETAMIDA” (nuevo título).

Solicitante: **NIPPON SHINYAKU CO., LTD**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito dar repuesta a su oficio No. 17799 notificado el 24 de septiembre de 2013 y estando dentro de la prórroga solicitada de la siguiente manera:

Título de la Solicitud

Con el fin de superar la objeción sobre el título, presento en su reemplazo el sugerido por el examinador así:

“FORMAS CRISTALINAS DE 2-{4-[N-(5,6-DIFENILPIRAZIN-2-IL)-N-ISOPROPILAMINO]BUTILOXI}-N-(METILSULFONIL)ACETAMIDA”

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando que las reivindicaciones 1 a 3 no definen de manera adecuada y completa las características de los cristales allí reclamados.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo en el cual se corrigen las reivindicaciones 1 a 3 para incluir los valores de los picos de difracción mostrados en las figuras 1 a 3.

Por otro lado, el examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 9 a 11 argumentando que las mismas son muy generales y no definen de manera adecuada el objeto de la invención que busca proteger. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se ha corregido la reivindicación 9 para indicar el solvente y el tiempo y temperatura de cristalización, así como también se han eliminado las reivindicaciones 10 y 11.

Así entonces, el nuevo pliego reivindicatorio cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

Nivel inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de las reivindicaciones 1 a 11 a la luz de las anterioridades D1 a D5. El examinador argumenta que las anterioridades D1 – D4 ya enseñaban el compuesto activo 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida y que los compuestos activos pueden exhibir polimorfismo. De igual forma, el examinador afirma que la anterioridad D5 ya enseñaba métodos y técnicas para la obtención de cristales. Por lo tanto, el examinador concluye que tanto las formas cristalinas de las reivindicaciones 1 a 3 como los métodos de las reivindicaciones 9 a 11 carecen de nivel inventivo a la luz del estado del arte citado, ya que el experto con habilidad en la materia sabría que el compuesto activo tendría la posibilidad de presentar otras formas cristalinas y como identificar, separar y purificar dichas formas cristalinas. Finalmente, el examinador afirma que las reivindicaciones 4 a 8 no incluyen ninguna característica adicional que aporte nivel inventivo a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 3, por que también carecen de nivel inventivo.

En primer lugar, el solicitante quisiera llamar la atención de ese despacho al hecho que el examinador ha efectuado un análisis indebido del nivel inventivo de la presente solicitud. El solicitante hace referencia a lo establecido en el INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD el cual, en la página 75, establece lo siguiente respecto al estudio de nivel inventivo de una solicitud:

“A diferencia del examen de novedad, en el examen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, ó diferentes ejemplos de realización

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

ó partes de un mismo documento, pero sólo si tal combinación fuese obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

El máximo número de documentos que puede combinarse para examinar nivel inventivo, es dos. Sin embargo, el examinador podrá citar un tercer documento que divulgue los conocimientos generales sobre la materia e incluir la cita bibliográfica en el informe técnico como un pie de página.” (Negrita fuera del texto)

Como se puede apreciar en el oficio 17799, el examinador cita 5 documentos diferentes ninguno de los cuales enseña o sugiere que el compuesto activo 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida pueda formar diferentes formas cristalinas. En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente pide al examinador que proceda de acuerdo a lo establecido en el Instructivo arriba mencionado, que constituye el deber ser del estudio de patente por parte de ese Despacho, y emita nuevamente una acción oficial citando únicamente dos documentos.

De igual forma, como se establece arriba, de los cinco documentos citados solamente 1 se relaciona directamente con el compuesto activo de la presente solicitud. Las anterioridades D2 a D4, por ejemplo, enseñan métodos para la identificación de formas cristalinas en general, que los compuestos activos pueden presentar polimorfismo y que los compuestos orgánicos más bioactivos son más susceptibles de presentar varias formas cristalinas. Aún así, ninguna de las anterioridades D2 a D4 enseñan o sugieren que los compuestos de la presente solicitud presenten polimorfismo o motivan al experto con habilidad en la materia a desarrollar nuevas formas cristalinas para los mismos. El hecho que el estado del arte diga que, en teoría, un compuesto activo puede presentar polimorfismo y múltiples formas cristalinas no se constituye una enseñanza clara de que el compuesto activo específicamente señalado en la solicitud posea polimorfismo o presente más de una forma cristalina.

Nuevamente se llama la atención del examinador al Instructivo el cual, en la página 102, establece lo siguiente respecto al estudio del nivel inventivo de los polimorfos:

“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

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

podiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo.”

Los compuestos reclamados en la presente solicitud tienen propiedades tales como mayor eficacia, menor toxicidad y mayor pureza que el compuesto divulgado por la anterioridad D1. Las propiedades de los cristales reclamados se muestran en las tablas 1 a 4 de la presente solicitud y ninguna de las enseñanzas del estado del arte le permite al experto con habilidad en la materia anticipar que las posibles formas cristalinas tendrían tales propiedades sorprendentes o inesperadas.

Los resultados mostrados en las tablas 1 a 4 de la descripción son un indicio claro que, contrario a lo establecido por el examinador, la presente solicitud sí suministra información suficiente demostrando el efecto sorprendente y las propiedades inesperadas de las formas cristalinas reclamadas. El solicitante considera que, aparentemente, el examinador sólo está buscando datos que demuestren una actividad o una estabilidad mejoradas en comparación con los compuestos de la anterioridad D1, pero la actividad o la estabilidad no son la única forma de determinar la contribución de un polimorfo al estado del arte.

Para el asunto en estudio, la biodisponibilidad mejorada de moléculas de mayor tamaño es un efecto sorprendente porque el experto con habilidad en la materia no esperaría tal resultado y este ofrece una ventaja no sólo durante el tratamiento, sino también durante el almacenamiento. De igual forma, la reducción drástica en el contenido de solvente residual dentro de la estructura cristalina es también un efecto sorprendente ya que esto reduce la toxicidad de los cristales y reduce los costos de procesamiento al disminuir el número de etapas necesarias para garantizar que los cristales cumplen con los requisitos de solventes presentes. Finalmente, el hecho que los cristales reclamados presenten mayor pureza que el compuesto obtenido en la anterioridad D1 también es un efecto sorprendente, ya que el experto con habilidad en la materia esperaría que las nuevas formas cristalinas capturen más impurezas dentro del su red que las formas amorfas.

Respecto al nivel inventivo de la nueva reivindicación 9, el solicitante quisiera señalar que, como se establece arriba, el hecho que la teoría indique ciertas enseñanzas generales respecto a los polimorfos, su identificación y métodos de purificación de ninguna forma constituye una enseñanza o sugerencia clara de que los compuestos de la anterioridad D1 posean polimorfismo. De hecho, una lectura simple de D1 le permite al experto con habilidad en la materia notar que en dicho documento no se enseña ni sugiere que el compuesto allí divulgado presente alguna forma cristalina en particular y mucho menos que pueda presentar

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

polimorfismo. Por lo tanto, el experto con habilidad en la materia no podría derivar de las enseñanzas de D2 a D4 la posibilidad de que el compuesto de D1 tuviera la propiedad del polimorfismo.

Aún si a modo argumentativo aceptáramos que las anterioridades D1 a D4 anticipan las formas cristalinas de la presente solicitud, la anterioridad D5 no le permite al experto con habilidad en la materia derivar las condiciones reclamadas en la nueva reivindicación 9.

En ausencia de una enseñanza relacionada con otras posibles formas cristalinas del compuesto 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida y su aislamiento, el número de pruebas y ensayos que debe realizar el experto con habilidad en la materia partiendo de las enseñanzas de la anterioridad D5 escapan completamente a lo que pudiera considerarse como su actividad rutinaria.

Es importante insistir que ninguno de los documentos citados enseña o sugiere que el 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida tenga una estructura cristalina o amorfa. La anterioridad D1 enseña los compuestos pero no hace ninguna referencia a formas cristalinas. La anterioridad D2 suministra un estudio de cómo la estructura de los compuestos de D1 afecta su actividad. Aparentemente el examinador está confundiendo la estructura cristalina con la estructura molecular de los compuestos, porque el documento D2 no enseña como modificar la estructura cristalina sino que se enfoca en cómo el cambiar grupos y longitudes de enlaces sobre la molécula, o sea la estructura molecular, afecta la actividad de los compuestos. Ningún experto con habilidad en la materia sería capaz de derivar de manera obvia, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2, que los compuestos divulgados allí presentan polimorfismo.

Por lo tanto, como se establece en el Instructivo arriba mencionado, puesto que no hay indicios en el estado del arte citado que lleven a un experto con habilidad en la materia a estudiar o evaluar el polimorfismo de los compuestos divulgados en D1 o D2, el examinador debe reconocer la altura inventiva de los compuestos reclamados.

Finalmente, nos referimos nuevamente al Instructivo el cual en la página 102 establece lo siguiente:

“...si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo.”

El problema que se busca resolver con la presente solicitud es ¿Cómo mejorar las propiedades de los compuestos de la anterioridad D1? Este problema se resuelve de una manera inesperada mediante las formas cristalinas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto. Si bien las nuevas formas cristalinas no presentan resultados de biodisponibilidad o actividad directamente superiores a los de los compuestos de la anterioridad D1, sus propiedades y efectos tienen un impacto directo sobre la biodisponibilidad y la actividad del compuesto. Como se demuestra en la descripción, las formas cristalinas reclamadas presentan las siguientes tres ventajas:

- Un excelente perfil de distribución de tamaños de partícula;
- Una drástica reducción en el contenido de solvente residual; y
- Una mayor pureza.

Como se explicó arriba, estas propiedades son importantes ya que ofrecen diferentes ventajas al compuesto activo. Los perfiles de distribución de tamaño exhibidos en la tabla 1 de la descripción muestran que los cristales obtenidos tienen un tamaño grande, lo cual es benéfico para ciertas aplicaciones y ofrece mayor estabilidad durante el almacenamiento. El bajo contenido de solvente residual significa una reducción en los costos y tiempos de producción y en la toxicidad general del producto. Por último, la mayor pureza de los cristales también redundará en menores costos y tiempos de producción así como en una menor toxicidad del producto.

Ninguno de estos efectos o beneficios resultan evidentes para el experto con habilidad en la materia a partir de las enseñanzas de cualquiera de las anterioridades D1 a D5. Es necesario enfatizar en el hecho que existen maneras alternas de mejorar las propiedades o actividad de un compuesto particular, tanto directas como indirectas y el hecho que la presente solicitud ofrezca mejoras que impactan indirectamente sobre la actividad del compuesto activo no significa que los resultados proporcionados sean menos sorprendentes o inesperados.

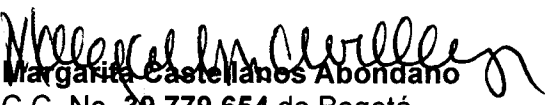
En vista de los comentarios presentados y a la luz de lo establecido en el INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD el solicitante considera que la materia objeto de la presente solicitud es inventiva por sobre las enseñanzas de las anterioridades D1 a D5 citadas por el examinador.

CASTELLANOS & Co. LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C. 2019 14
MCA/Chr
P2365
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

1. Un cristal de Forma I de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 4.7, 8.6, 9.4, 9.8, 14.1, 15.6, 17.2, 19.0, 19.4, 19.7, 20.3, 21.6, 22.9, 23.7, 24.5, 25.1, 26.0, 28.5, 32.1, 33.1, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación Cu K α .

2. Un cristal de Forma II de 2-[4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 4.5, 8.2, 9.0, 12.9, 13.5, 15.0, 16.6, 16.9, 17.6, 17.9, 19.0, 19.7, 20.7, 21.6, 22.1, 22.6, 24.9, 25.5, 25.9, 29.6, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α .

3. Un cristal de Forma III de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 4.7, 9.3, 9.7, 11.7, 14.0, 15.8, 16.8, 17.2, 17.9, 19.6, 20.1, 21.6, 22.7, 23.5, 24.2, 25.1, 26.4, 27.0, 27.5, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α .

4. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

5. Un agente agonista del receptor de PGI₂, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

6. Un agente preventivo terapéutico para ataque isquémico transciente, neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica, enfermedad de tejido conectivo, reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico, angina, glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera de presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal

1

como aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos disfunción eréctil, enfermedad inflamatoria de intestino, gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica, pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por administración de un agente antiinflamatorio no esterooidal y los síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar, caracterizado porque comprende el cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

7. Agente acelerador para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

8. Agente acelerador para angiogénesis en restauración de arteria periférica o terapia angiogénica, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

9. Un método para producir un cristal de Forma I de 2-(4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi)-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque se disuelve 2-(4-[N-(5,6- difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-(metilsulfonil)acetamida en etanol mientras se calienta, y luego se cristaliza enfriando la solución gradualmente de 80°C a 10°C en 20 horas.