.. OLIARTERAISBECK
OLARTE RAISDECK MOORE & CASTRO LTOA.
SUPEFN1ENDENCA DE INDUSrRJA Y COMERCIO

JIIIIIIIIIIIII’IuIIIIIII’IIIIIIIIIII
Sefiores No. 05-001481 - -00008-0000
Fecha: 2009-07-21 16.20:45 Dop, 2020 NUECREACIONI

SUPER1NTENDENCIA DE ll’4DUSTRIA Y COMERCIOTra, 11 PATENTEMI Eve: 379 FASENACIONALII

444 RESPUESTAREQUE
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re; Expediente No 05-O01.41
Sobeitud de patente de iivencion titulada "MONOCLOR}IIDRATO DE 2,5-DIONA-3-(1-METrL-141ND0L-3-IL)4-[1(PrIu1Mr-2-1LMETiL)P!rERID1N-4-ILJ-1H-1NDOL-3-IL]-1$J-P1RROL CRISTALINO"
Solicitante: ELI L1LLYAND COMPANY.
Nuestra Ref.: P2004/004159

DEFECHA 06 DE MARZO DE 2009

CARLOS R. OLARTE, mayor ic edad y vecino de Bogota, identifleado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carÆcterde apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante ci auto emanado por ese Despacho, dentro del piazo legal deprórroga previsto en el articulo 45 de la Decision 486, en siguientes tØrminos:

1. a- El Examinador iisiste en que los documentos W002102094 (Dl) y US 5,545,636 (D2) afectan ci nivel inventivo e la presente inveneión.

El Examinador establece ahoa que el arte previo mÆs cercano es D2, el cual revela el compuesto FB on forma eristalina, sales del mismo (sales de adición de ÆcidosinorgÆnicos, tales como el monoclorbidrato) y sus cristales.

Adicionalmente, ci Examinador mantiene los argumentos empleados en ci primer examen de fondo, tales coma que dichos documentos indican que las sales de FB pueden existir coma soivatos fonnados a partir de solventes de cristalización (agua, metanol, etanol, dimetilformamida).

World Trade Center -Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogota D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1.601-7799, offlce4iolarteraisbeck.com. www.olarteraisbeck.com

__;..
OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTOA /

AdiciOnalmente, el Examinador argumenta que la imica diferencia con la presente invención es que en D2 no se proporciona el ipatr6n de difracción de rayos X que se revela en la presente solicitud Sin embargo, el Examinador anota que dicha diferencia no conliere aparentemente ventajÆaigmia o un resultado inesperado a la forma.cristalina reivindicada, respecto de la forma enstalina del arte previo naÆs cercano, dado que dsta continua siendo activa como mhibidor de proteina quinasa C.

El Examinador submya que aque el estado cso de la mo1cuia FB-HCI reivdicado pueda ser nuevo, Øste se deriva e la naturaleza del estado sólido de dicha niolØcula, por cuanto D2 ya habia revelado Las propidades del niicleo estructural y su capacidad de cristalizar en diferentes hÆbitos. De igualma4era indica que no existe actividad inventiva en ci develamiento de un nuevo estado onstahno de la mo1eula, por que dieho estado corresponde a una propiedad inherente del compuesto.

El Examinador argumenta que el problema tcmco de proporcionar una forma enstalma de una sal de FB, no higroscOpica y es
le’

se babia solucionado previamente a la presente invención
mediante el desarrollo de form.s cristalinas diferentes del compuesto FB-HCI, de manera tal que la forma reivindicada es si9iplemente una altemativa a las formas cristalinas ya conocidas, que ademâs, no presenta un mayor efecto inhibidor de la proteina quinasa.

Finalmente, ci Examinador sefala que.una persona medianamente versada en la materia con cooemiento de Dl y D2 habæausado tØemeas convencionales de cnstahzación reveladas en libros de texto, para obtener p01 morfos adicionales, sin la mtervención de actividad inventiva

b- I) Consider ndo que ci Examinador fundamenta su segundo examen de fondo en la "supuesta" falta de nivel inventivo de la presente invención, debo insistir que la sal cristalina mono-ciorhidrato del compuesto 2,5-diona-3-(l-metii-1H-indol-3-il)-4-.((1-(piridin-2-il-meti1)piperidin-4-il)lH-indoI3-i1)-lH-pirrol (PB), espeelficamente caracterizada. por el patrón de difracciôn de rayos X. que Se. incluye en las reivindicaciones, presenta efectos sorprendentes e inesperados rspecto de otras sales del estado de la tcnica las cuales son higrosc<pcas y no suficientemente estables para ser usadas en formulaciones orales, con un alto grado cristalino.

Asi las cosas, Ilamo respetuosamente la atenciôn del Examinador a los ensayos comparativos presentados en ci Capitulo Descriptivo, los cuales muestran las caracteristicas superiores de La sal cristalma reivindicada, frente a otras sales del arte previo

PÆgina 2 de 5

o:TR.
OLARTE RAIsEcic MOURE & CASTR LTDA.

- Ia sal citrato es insoluble en agua;
- la sal mesilato es higroscópica (ganancia de hasta el 2% de peso a 70% de HR y
sobre el. 15% de gànancia en peso a 95% HR);
- la sat fosfato exhibe rÆpida disolución y alta solubilidad miciahnente, pero su
solubilidad disminuye a 71mcg/mL durante incubación prolongada. Adicionalmente, i,a sal fosfato es algo higroscópica y exhibe histeresis tras la desorción de agua, mdieando la posible fonnación de hidratos,
- la sal tartrato es ligeramente higroscOpiea (aproximadamente 1% de ganancia en
peso a una HR lasta 70%) pero pobremente soluble en muchos solventes de recnstahzaciOn, s requieren altas temperaturas para lograr su disolución, no se encuentran forma no solvatadas, por lo que su aislamiento es dificil;
-. la sal.FB-2HCI roporeióna soluciones eatables a concentraciones de hasta
lOmg/mL (temperatura, ambiente), sin embargo, las soluciones a 50°C presentaron preci itaeión profunda; a concentraciones de 40mg/mL, se nota precipitaciOn rÆpi a en minutos a temperatura ambiente;
la Forma I de FB. e obtiene tipicamente corno una forma cristalina no solvatada, con buena cnstaliacion que se filtra rÆpido y proporciona un producto de alta pureza Sin embaigo, al mismo tiempo tambien se aisla un solvato que contiene
T}]F (frecuencia. 10-20%), el cual se ultra con dificultad y atrapa ciertas
impurezas, requirindose el re-tratamiento del solvato aislado. La falta de
control durante la preparacion de la Forma I de FB ha limitado su potencial para
el desarrollo de prcductos farmacØuticos finales;
la sal talma IB-flCL de la, presente mvenciOn es cristalina y presenta una
. temperatura de iniio de fusiOn de cerca de 256"C La FB-HCl retiene diferentes
mveles de agua (lesde 0.01% material anhidro, hasta 1 6%-hermhidrato "Fl
higroseOpico"), sir embargo, la red cristalina de Fl no se perturba pot el proceso
de sorciOn. Fl(ai4bos, higrascópico y anhidro) exhiben un patron DRX fuerte,
iinico con picos seuros

y. una linea base plana, indicativa de un material
crstalino. Aunqu Fl sea significativamente menos soluble que la Forma I de
FR (j)or ejemplo en HC1 y en fluido intestinal. simulado), los ensayos de
disolucion y solubilidad in vitro muestran que el area bajo la eurva para F-i es significativamente ii pyor que para la Forma FB-I.

De acuerdo con Jo anterior, queda completamente demostrado que la sal mono-clorhidrato cristalina de FB reelamada en 1a presente. invenciOn presenta ventaias significativas sobre las dmÆssates de FB conocidas en ci estado de la tØcmca Asi las cosas y temendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establece que resultados y mejoras

PÆgina3de5

OLARTERAISBECK
OL.ARYE RAISBECK M0IJRE & CAsirRo LTDA.

sorprendentes constituyen indicios de no ôbviedaci, y que: el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventjosas eonstituyen mdicios aceptables de mvei mventiv&, la sal cristalina reclamada en el Capitulc Reivmdicatono Modificado gaza de nivel mventivo frente a los antecedentes citados por el Exaninador.

que pennitirlan a una persona
nionoclorhidrato. de la pres
.proporcionarla las caracteristicas

Dr indique claramente las ensefianzas de Dl y 1)2
versada en Ia materia predecir que. la sal cristalina
invención, con Ia estructura particular reivindicada,
anteriormente deseritas.

ii) Nuevamente, debo subrayar que ci Examinador desatiende los hechos relacionados con la sal cristalina la presente invenciôn, que demuesiran Ia solución de

I

muchos problemas asociados con la forma diclorhidrato (ver pagina 2, llneas 10 a 17), que por
lo demÆs no fueron tratados en arteprevio citado antes del desarrollo de la presente invención. Asi pues, solamente h
necesidad de desarrollax otrÆ forma
Por Østa razón, resulta equivocado
bubieran sido resueltos par D2.

iii) Igualmente, d
ci desarrollo de nuevas sales cristal debe recordaste que el Examinador quØ la materia reivindicada, gue s presenta altura inventiva. Sin emi pruebas concretas qüe soporten sus

que, el inventor identificØ dichos problemas surgió la alma de FB (no antes, como lo sugiere el. Examinador). que la presente invención soluciona problemas- que

anotar que atm cuando ci Examinador argumente que dc un compuesto resulta derivado del estado del arte, samente tiene la cara de la prueba para demostrar por

Segin la aproximación netamente tri cristalina con. las propiedades dose as, embargo, esto coristituye un anÆhsis on estrictamente en el anâllsis de. patentbi antes de que la invención fuera desarc solución de los problemas asociados a la la presente invención.

robiemaspersistentes en ci estacto de Ia tecmca, no ci Examinador no ha presentado hasta el momento

del Examinador, despuØs de desarrollar una sal
Ia misma resulta obvia despuºs de preparada. Sin
retrospectiva, o tipo "hindsight", que debe evitarse
Lidad de. una invenciOn, ya que, on ci presente caso,
liada, el. arte previo existente no se enfocaba en la
obtención de una formasólida. con las propiedades do

La cristalizaciOn no es un fenómeno predecible. Es decir, por ci simple becho que la sal diclorhidrato de FB sea eonocida no juede preverse que la forma mono-clorhidrato formarla

Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretarfa de la Comunidad Andina. 2004. ISBN997843855-6. Secciôn 4.6.1..
PÆgina4de5

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK M0URE & CASTRO LTDA.

materiales cristalinos, e incluso st esto fi.tera posible, tampoco existe ninguna indicaeión en e arte previo que sugiera la existencia especifica de la f’orma cristalina reivindicada, ni el modo de obtenerla. Es mÆs, me permito

tar

un argumento esgrimido por esa Superintendencia en el
concepto tØcnico 1067, donde se stableee claramente que: "Dado que no todos los compuestos forman solvatos y que estos poeen una estructura quImica estequiomØtricamente definida dependiendo el numero de molØculas de un solvente por molecula de un compuesto dado, un experto en la materia no pue4e predecir la formación de un solvato ni su relación estequiomØtrica con un compuesto dado; por lo que el simple liecho de mencionar solvatos de un compuesto no.permite al ecpçto saber a cuÆles solvatos pecjficos se have referenda ni cual es la forma concreta de obtenrlo 2.

Contrario a esta aproximaeión de l SIC, el Examinador parece argumentar que todas las formas sólidas cristalinas, polimórficas a pseudopalimórficas, son obvias dado que los mØtodos de cristalización son conocidos y iutinarios. Asi las cosas, solicito resptuosamente al Examinador indicar por quØ si la SIC ha determinado que un eperto en la materia no puede

1osjseudopo1imorfos, ni su forma 1e obtención, para el caso particular de la sal cristalina aqui reivindicada el Examinador se atrve a afirmar que ci desarrollo de la forma reivindicada se carece de actividad inventiva algun

4. Por todo lo anterior, consid!ro que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fonda han sido resuelta y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan
por cumplidos los requisitos de pat ntabilidad, en tanto que no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se pi1 ceda con la concesión de la patente.

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogota
T.P. 74.295

\\ 2 Concepto tØcnico No. 1067 del 2009. Segundo Examen de Fonda par el expediente No: 05-56566, Oficio 5176.

Pgina 5 de 5

gton

IUN1N $3iiflJENOS AIR$
BOGOTA CM(ACAS M$DRID. * SANThGO CIII SAO #A"

I

tnginai
T4JN6WN’S PHARMAcWITcAL i7 e

1 bUIpbIa Co1ege gy ftwouq Publido en 16 veisaoe imprpr
Mxk bhwgtompy ago Penns4va

f

1’ cd1cn, 186 iT 9cdtn, 19413’ hnz 16
Fli cacift" ekt419tL 4e (95t- W
i’e4iti 1897 7edkii6n 1926 11 ici6n 1956 15

11

iein. t97
e4ci 1905 8cdicöaJ936 1tdició 1%L 1 i4i1 1$

EC16n#

BX?tOR1At DCA AWN -
L. Dr MA1(1O ARNMIiO MAR1N Ia j) 11j(jj WCEWNADEGIEk1ERO
del
Or. RAIIL ALBEftT POR’rA
Profcor jJunw iniezino d Ia Cgtedm ____ Fauft4e Earmaca ł1oqima
:-- Ia 1Jthversdad Niuna1
Ahms

ELuwic 4cteIto USP XX N tv it

th

fr

de

cfonnntaci6n

LA Aihft que seprestain a ac li a his fiwiaciSn Pkt bbwoil?on1esenmode
sfmnacuncos dtentesmültipIcsencuan Ins *ogas cn1esterquo se posea on conocuwento
equivaleacia da mocha dofasis a la fonnula- completo de lb psopWades fisicoqamnæaas do rains *calcs prodoctos. En algunoscasoslubiadispo- sustancias a4tes do forn$larfas en productos fanna LW do non fOrnwla do um drugs Jvsenta on cdu&wos Oi*cneruna föflonIn Opbma noesfcd por-’,rude calidad do enormes propercInues. Es on quo sonmucloslosfactor apse infinyoncon facuildad Woconsprobado quo on cicita drogas, so* so seIne las prticdades do la fmmulaci& Es rare quo la celeridadcon quo la sustaucia se torn las susIanci* fannacold"ka Be admithstren coma idopuode vanardesdeinuy graiide hasta cm, eutidades ip$nicas, porqe cast siempre so las pros-bceuencia, In eficacia dowasfdnnulas abates cæbe conaIna fdnmfti Estas fdnnuias pueden va. .AmkbpiMsm basinmnguna. Lamiablemente, Ia nat desde ua solucOn ssmplc hasia on compiclo delosejemplossoumenos dramticosyestn siswmpmtregadeIndroga mplejldadno minomcdio. I.adiferonciaenlabiodisponibi- suckscrinteviona1 ama quo estÆdads porpsupieda-

do rains pnfuctcsfarmacÆiticosca menos do- des quo so $nttc1psn do [a foima posoblgrca a so 111w, pew so deja do ser real. Esto ha sembmdo iniwducene4CRAY putIa.cnmposicidn rosultantc4ue
do mtalo quo wta info cada quo ci so tequiexe ra conseguir estas cvahdades
ANWR& cienciacutiende, es pace clamyengórrosa El alto g$10 do unifonuidad, in dLsponlbWdad ii-ad dicoprdedco. AtkinÆs,In frsfonnacldn quo sioI*a y 14 calidd terapØutica quo so osge do lea ha sido interprelada de distintas inaneras pot nuidernospr4ducwsmethcivalessuclea aerolrauka-dhom a grupos, ranches veces segdn Is do do no cu4iderablo osfiierso y pezicia de paste do) waxwift, ci poole do vaita yIn actitud do qu[cnes fanacducoJque hace In formulacadn Estas cuabda
dues so a! mediaüte tddadosa selacoido y con- S
1dadesqueij dodrugaswnvi’a oldelacali demonentcsempIea
on cuanto a sos caracterfaticas do biodisponlbib.- dos, um elabotÆcidn apiopiada acordecon vqueestavarsaet6n, cola nrayerzadekzs cases, so procesos dosy.lotads npcstanle prestan-___do modo directo eon consideraciones do do In debida nsideracin a In nidltiples ’vaxiabk

FARMAtOt _____

FjI$$. tasn.daar doles

S S S

S SS
SS45

1900’ fARWdUTICO a:co

. 4uŁpül osic6fl,estahilidÆd dŁntftienr el
utthdad del praluclo cncaxar la formulacidn de produce data Do onto modo el fannnedutsco do dew
psoduans nuevos bubo quo aplicar los mejoros m8to ff0110 so oriOnta en sus estlzerzos par forinulur c
dos recursos do mvestigacidn a los et’ecios do desa producto
uo11ar producu’ contmlar las formas posolOgcas Thnantc el ostudlo do pmfonuulacidn es unpresan potentes, eatables quo donstituyeu nuestro moderno dible mantener cierto grado detlesibilidad. as-
ameizal medico peetos quo puedencausarproblemasso deben zdenflfi
El formulador f tico dŁbe rCUrri agm, car tenipxanamente Pot ejemp10 In elección do unn cspeciaflzadas do la czcncia pars adqwrirmfonnucu5u forma sahna apropiada none una unportancia citca ciczztfftca sabre Is susta1cia farrueduticaquo bay quo Los estudws de toxicidad so melon program or Convertir en mis forma posoldgwa optima En la in- Iomia teinprana En consecuencia, Si la sal quo so dustna faunacdutica esainoa en una era en quo ya no flene en monte none algunas deficienczas, on uccesanc am podemos basar en a expenenoza del pasado pars descuburla pam preparar otras evaluarlas antes do

hacer Debcnos possor un conocimiento fórm;;i quo comicncen los estudios do toxicidad.
cabal do las edadc tisicoqulnucasy del compor- Cuando so mician los estudios do prefosmulacidu Ia tanijento fannacocind4co brofarmacCutico do cads sustancia qufnucasuele escasear. Aunque 25 gramcn
drags quo desarmllanos En awna, tenemos quo do in sustancia on sufiuzente, muchas ova uaelouos
aprender todo 10 quo odamos sobre is droga a! on- ptelnnlnares so ban beobo con menos l.a canudac
nucazo mismo do an 4sarrollo Pars esto so reqwere onginal ark producirse como exceso do Los lobs
unenfoqucmrscspmartoenlaetapadeprcfozmu- preparan lea qu(micos medzcmeles Pot lo gonna
lacide &desarrollo n Ia flgura 76-I diagramamos dUos nonen dates pzeknunares coma punto do Ibside.
ci cnfoque muJtzdiscijhnado quo reqwere el deaaruz- valores eapecnulcs estuictura del conipuosto La
Rb dctodo.producto $tmacduiico, primero basado en direcciOn quo alga Is evaluacidndepende do lacatme’
czencuz basics duraino (a etapa previa ala formulacidu ruts y Was fonnasposoidgicas quo so piensadasairo-
despuds ezencia aplcada en Ia etapa do desanoflo liar Porejcinplo, noso pierde ftcmpodeiemnnandola
Enestocap*tilohtmosdcocppamosdelaeva1ua. ekdaddcun luci6ndeun compuesto sinolm
ciOn fisicoqabsica qzc none lugar en Ia craps do pro- uzterds en me forms posoidgica lfqmda Pars ca
foimulaczdn aden-uts prestaremos cimszdcracidn a compuesto so dehe hacer usa evaluaczdn critics do
algunos camponentes especiales do Is formulacidn mucbostosyesfunnentalan1loiparpzonto
quo pucden requetir dzsciecidn en an selecci6n posbles problemas porque, do Ia contrurlo, so produ-
A laprefonnulacidn so Iapucde desonbireamo tins an demons aflora un problems durante is fase do elapa dcl dessirollo en la cual,el farmacdntico flszco desanullo del compuesto Entre las consecuencras* caractOnza las propiedades fisicoquhiucas do Is droga us trabajo do prelonnulaciOn figuran I)
on cuestrdn quo c consideran unportantes en (a usa do una sal msatzsfactona 2) mala estabzhdad formal de otmapaso16gicacable, eftcaze
do

quien an

at

as

or

Ps trORMULACON 1909

fruter.en Cuenta Ia pzcpaiaci6n de olsen sales 6-1k mutusos totes do In sustan aquünica Eswcfeeto tum pdde evaluación de excipientes qtie eumasc&en ci bide se pone en evidenci piepararsuapenslones do wetenalespocosolubles, ucs sonatas diferencias do

un Iota aouo eon elcoli dennasuspcnsidnquese xanlefl?nicroscópzco prueden Telacicp& con di sencias en tamaæode las

partfculas Bocasiones. uandolaspartuIaspeque
Cala tote do una sustaucia qiffinica, cunlqmom quo ies tienden a agiomen e, puede evidencmrse tin As so tajna10 w OXMMcm et microscopio so cambio sold to ci color en Ia texlum.
una takwfiftpA, El enanien msernspico Los tfempos do sednn tacidn fl*ulaci6n do Ins A=uca htdicacsdn ==del tamaio do In pad- suspensiones son regidos rt patIo perci taniafo do las do laspmpzedades noter(sttcas do los costa- paitfculas En las sakicia ndesfloculedasconceiztra-Estas mzcmfotograffes an ütiles porn deterininar dos lasmts graudessedu. itaOUR d,d1afigs bsancrn dci tarnafio do Ins parUculas do] niodo peqnehas Ia bacen niIs nilo En in suspensions *alizaci6nde low cnloteenparticciarcn1os. floculadasiaspaitIctilas UM catk*sfcnflócu1os pdmMuiicialcsdolasfntcszsquunica Sisemodifl- dunentandeacuerd eon eltaivaodelfl6cu!oy
upeso do Issfntcsis, InnucrofotografIss tainbidn in porosidod do la rnaen rnerada So psefleren in.
e todo catho quc iamathticacaln pudo haber suspensiouestloculadas ue ttendcn menos a apel-
idoen&mododocnstahzaci6n Teague ti mazarneynilaspueded arcon mayorsapzdez quo In micidotop& sdio ofrece tins uidca- MI, en evidente quo Ia alt a final, Hf dci sethmto no cuahtaliva do In distribucide dot tantatlo do las a inedida quo is suspensi Sc deposits on at fondo pitulas siempte so debe hacer tin snâbsis dcl depende del tarnailo do a paitfoulas La rclacidn
en

do

divdda su

do

as

do
as do do
as

do
do
do so en do

do

un
as

do

do ma

iSO

’U

I1!

ii
I
0;’

a,rn

FARM CEUIiCO.StJ.LAIIORAdON

rnbioddtflæclaSpsrticolas
on funcidn dcl paia una suspen
siönaceosadc afunnaldcunadinpespen
ment

120’ z4r

Vda cap. 37

sóbtC=,Omticla

den ydthwi d
iasdrogas)
ConocifldA1 efŁyincóafld disaciaciÆn ac pnede esthar ci sitia de absorcida de ua nueva entidad qufrnica. Presumiendo que en el cst6magocl pH es I a 3 yen ci intestino delgado 5’ 8 en lamaycriade loscasos In dmgas Acidas (pl(3) se, absorberin tuis prnnto en ci estOmago y las rnÆs b6i-cas (pICa 8)io hinin mIs pronto cool hacto intestinal, Pao existee excepcionesporque aigunas drops tie- scu bjos coeflcientes de pa1ici6n yin so lonizan mucho on toda In gama de pH fisioldgicos, aunquc *mpre dospliegun una bUenabiodisponibilidad ape.. sardeesvo

91

oEl

pnbmorf..es cnn...g..talinI 86646 do. uti
caqnsto dodo quo so debe a quo pue&n ocimir par iomnosdnamieiflosdistintosdclasmolculas dcl compuesto anci estado sdlido. Lamolicula inisma

a,

- pwdcserdcdls&t
noca nwesuio yi en efecto ciertos carnblas do tbrma cntraæan la fcinuación tie moldculas distiotas y. par code, no conslituyen polimosfiamo.. A los isOmercs geomiuicas o taut6mcros, aunque scan interconveni-biesylohaganco fouparoversible, noselospuede dcnondnarpolimorfos si bien pueden comportarsede similar

Unoriseria segwo par, cjasirx*-comD poiimif
a on sistema en ci siguicole: dos pohinorfos scrin do e C nadistintapornIdInticosenci eslado liquido ode vapor. Los istimeros dinImics funden a IcInperatwas distiritas, Ia misnioquc Ins polimoifos, pero ins productos fundidos son do composicitin din-tinia. Con ci tienWo coda cnn do estos productos fundidosseconvierte en unarnezclaequilibradade Ion dos isdmcros y sun composiciones son tennodepon-dientes Esindudabicquo algams
polimorfiarno son isOuasæsinosdiodmicca pvrque los dos se comportan do mm muy similar.. Pohinorfismo en Ia capicidad do cusiquiet elemen-

PREFQRU[AdON 913

FORMA I

SUS!ENSION A LAS 6 HORAS

. . dci eanbo etaniao do los EtSiaIcs ufla..SUs’ &-’19 foua.1 ua AMP
expeimenat.

to -ti eómpuesto aristi1i*enms.dØunsistema.c16:Iks 40 tt invatiganconto  cistao como sucedc con el carbono, que on ci nitina f1gun In canlidad do polirnoffos que existen, el diamante cris*eliza en ci sistemacdbicoyen el gntho gradoreIato do estabilidad do ins diversos polhnor-ol sistcma hexagonaL. En generaL Los distintos fos La presnda de on estado vidriosu, la estabiiz orfocunccstodadotieuenunacsucm- vidndc fotnas met estableajas garnasde estabilidad *Po1imoifo solithiidadcs4 mdtodo de
eampuestos difcrefltes.. Ad, La solubilida& punto depepar*ci6ntecadafonia, efectodeZatnictnizacidn fusidn, densidad dure pro- o tabLe1eado iateraccidn con Jos components do la
nioasvelkfrkac.aresi&dcvanm estabi-fnrmuladdni

general, so tendrfa quo poder obtener cristales do for Si La droga q masdistinias do nun drop modificar sal Ins propie’ fauna cristali

dodits dc desernpelio de ose compuesto.. Para ham hzacidn do
oslo bay quo conocer ompmamiento do Los poll- guientes pr
mmfos. Sc ban publicado rnucbas tescæas sabre ci
tem. del pelhnorfismo. Memts en La bibliografla
apareren muchns in6lotiones do La impoilancia del
polin!orfLqno en pmductos fmadmfim. Los tra polares cnzado bajos do Kuhuert&ands*aner cal, con esteroidear produce Una tfll barbitdticos y.antibistarnfnicosiepxeseutarfau el estu- &A9 MWiM SI domntenvoquesehaliochosobrepolimerfismo por to moos d drogas. En Inglalerra, Mesley caL, vabdudose dc

La espectroscopia infznna, descæbieron el peliiuor fismodc eatomides, berbitthicos sulfonamidas. Los
estudios dc prefomudneidu suclen incluir dguroaos djandocuida& trabajopara dcterrninar In presencia do polisnoEfos en ftsicas do

do

PRERlvUiAClON95

det 6mps10 AMcse Si i6lith fldldo trn 1 cris1fnad U compueto, crnvic Iden
p*ecancidn de rnantcueda temperalura micutras se ealtra MW*vIona

estepaso. EusÆyese Si mstesialaWado cos ens znuestta V Si Be no un solo mlodo pars confirrnar Ia ongrnal utilirando el prucedimiento que se dehnca on 4 isrnCn aunir as. e) Recdstalfcese Si csmipecslo a paw* do is w)uclªfl mediante cnfnamieuto ripida y obsdriec ens poiidn del
inaterlal prccipitado aspen" enunagota del liquldo ins-... , die. Luco se sembxsr Is guts con Wcompuesto. dptica. En an lesel srecx ViopafIa, Riles

WOW pars votificar la ftw*mai6a do he de Ia oi- eats aphcación. Los cflstIes "Ismenfonnasisond
don.

One

Si

yen

ci psccipitsdo

413 Se.CthIICedO

es en.

qUeot

odisünto, Liens

 .

que

las

Y

criata$

dela

0indks

aniaul4icos
do

la

EU

refrcci6n.

pieseflela

tionan
E.ctc

do

dose

cnstaiesisairdprcos

m&odo

ties
rquiee

velocidades
los

I s 

 f existen procedimlentos con Ins cuales aipre-. do an listaldgrafo avezado fonuIadorpuedcprepainrvcrsasformascncan do - Fl 4pi Owmte
tidades isIs grandes pars su evaivacidn adicional y do ens pltiuina calienle 0 fdaes may dill pars investi-
adccuarlas pars incorporar en formis posoldgicas. ga espentedo SaLie en
nanilose cmpmbWo que en coupew exist Si exzstciz pohn3oxfos, ci grado do cstabikdadde In
UJ J

EL.. $WW.fl II M1 ’WW7(141 Ii a3Q4 ILflWWi ., In tompetanas &- Y 108

pun de fusiOn kis Cudicnsde trnnsiciOn endiversascondi- pmidentificar mdistinlasfasespoluinOrfices. Cads es y siso dOc apt elp. de podria LdenIdicar Ia farina poso)óga.

M6PREPARADO IARMACEUTICO YSU E[ASORACtÔW

flog puIverizdas puducen m4jcnes de ditcción de rUyos Los poiimorfos pueden v1asifiarse en dos tipos I)
X caxactexfsncas qua consisw go pcos en delemunadus C0t*p0S qe nun forma pollwdifica puede
do iatensidndes variables. Cada *iazado del converrirse do inanera reversible en In otra modilican-
ntkido cmtahuo en caracterfstca de en determwado poh do Is teniperatura o Is presidn, como el aznfrc 2
moifo Este niºtodo tleiie In vetitaja, sabre OtraS tk1JlCaS4e monutrópzca, en qtte nun farina polunôrfica as inesta-

identiłeación, en qua se exan1na Iamunfts tal cowsebic a todas jas tempezaturas prestones, coma]as preseuta Hay qua ponercierto curdadoparareduciry estuarstos do glicerilo A win tamperatura presidn nor ej controt del Wnafw do Wpanlculas. Sc reqinere una

ninestia muy pcqueæa at nretodo no us destruciwo. anon
do rayosXPam IdUelif rnexft csIVL, pewUwCU flLO-

taestahles on Las mismas condiciones. fstas fonnas

Esptn,scupia lnfrarroja I4te psacedeuLento as util metacatables habr4n de paw a las fonulas do rcziculo
Pus idenldicar pubnior(os Dben usarse rnuestani Widas estable con el coverdcl trempo Laprunens xndicaeidn

posque Ion polimmfon do an onipuesto tienen espectros do Is importancia do transfonnaci& poiinsdrfica uthurcon

do
do

do
do

do

ex
an

do
do

do

do do fu

an

an

an

j$3

19i8 i’REPARADO

dondA aci iia&teitME 1s6lik adad disoluci6n Del coeficiente de dlfi*si& del soloto on ci disolvente V ci volumea-del disolvente, h ci espe-. sor de la capade difusidn y C5 y Cl,las concentraØio-

nesdel solutoa satwci6n yenelmomento f, rcspecd vamente. La ecuacidn se rÆducea:

dŁ =AD. C. dt Vh
la oxpermcuta1es dondeC3 >C. SindoDunapropledaddeamo1ØcuIade solutoy del disolvente, no depende de a forma ca óstlo sóiido

Sc pueden soteccionarins c4ndicionas expcæmcutaiÆ demodoqueA, Vyhntcnganconstantcspaia

medir las velocidades dc dsoluci6n do distintas for nias pblirnMicas: Entonces ia.velocidad do disolu-ciónesdoectamen’te proporcional aCy Ia solubilidad de saturación y las diferencias en In solubilidades cc pueden selacionar con sue inergfas fibres,.
Sc ha detciminado la solubilidad y ci cömpo.rta miento do disotucidn de vaios poliniorfos del paIini. law its oloninfenfeul. En las figuras 76-13y 16-14 se ilustran los datusobtenidoslavariastempemauuas. Del comportamiento do disolui6n as desprende quc tan

0U4

 0,02

O,Of

1 Z 3.4; $
NINUTOS

Cuntfro 761 Vkres lErmodinflmkos càIc

"spapa dospolimorfosA, B C deipalmizaro ’de cloranfenko!

Tei,p.iJe
,aaiIt*5 ’Ca1Ek

l’oli rci ala ’soddfl 4.Oy’ 8S’ ma fonr& A Waal iuUnwf e.a. -.
A

3 58 15,4 714 8’
C....50 .172 ›14

1ClIto pm iscoiveisdi at pflhlnl9tfo A.

vaiórcs’indismos’’thteDidos.fu
clones dc Is solubilidad de In diversas fosnias. ED comwwwi26 obteniendodatosa vs.Impcxaturas podrian calcularlas catidadm
akctsdasto In transicidn de la fauna metaestable ala estable En Is tigura 16-15 so ban diagramado Ion daw do solubilidad on fenci6a tie la teasperatura en tmtrazadotfpicodevan’t Hoff. Larelaclónsectilinea peunite.cakular los calores do solucide pare las diver-so fonnas y tambitin aprosimar, mediante txftpb-
- cift las temperaum de amicidn pam las diversas foimas. Eaton valoics secousignan en ci cuadro 76-
1g..
’4 cdngMikt as *den
Øuiarlasdiferenciasde elafibre entielospolimor-fosPon

iJciON,.. CO ARTIJIdAL t)s

F 76.tl. Cômpoztaw’Æto’de di’4ucj
tic IasfoflnaStyfldc$K&13OI%1enifqujde
gistrico tulilIcial.

PRFORMQLAdON 191

flg.112.
delas foimas 1 II de SW30091 at soiu ..

ciôn de cano) 50%.0,03’ ORMA ft

I

0102 f

MMA

alai

SM DE ETANM At 50%

50 H i0 120
MNU1OS

.: ..

umifa C de pabWtmode clmw&mWen

..

 aIco-bu1IlicoaJ35%yguaa302O, 15
łave 30°W 0-0; 2O° Ns: 150f A p:+----S--.
A; 6 S. T1
0 20 40 60 80 100 120 140 160 3 1EMPQ mm OfAS

 . S

F.1644. sblli 0,2

lisAyR.deps1odeCknfiCo1 L. ._

n alcohoL:-huttlico at 35% 30y

fr 140

ISO’ PRMRAtiO

CS Pà1*foA.
C3Poliii*odoB

v

Eta ccuaci6æ re -to" a la sóhbilided C3 ia formas polimórficas a una temperatura!dada T con las difereucias deencrgfa like AG,. El cadro 76-I tarn blØn.contiei las difezenclasde enecgta like calcula-this Pam los palinorfos. Tambidu se puden detcnninar los carnbius de entalpca pars las diversas transithones restaudO ci cator de soiuci&obteuido pars is forms eatable del correspondinte a Ia foria æietacstab1e Ademis, a euslquier zemperaflira cr4 particular T. Ia. eutropta pars Is trausicidu de poiirorfos se puede evaluar con is siguiente rclacidn

A!

.

En ’iu 164 iflc1yen. toFval’’
’calculados paia las’transieioflas Ala teinperatura de iransicidn el AG esigual a cero y Istawfa cc puede calculardesprecisudo la. cildrminode Iaencrgia libre en

ecuaciôn precedente. . Las relacloucs te iüdi’i 4ue acabamos dc:
dmentarse basan en Is prcsunci6ndeque se cuinpie’ Is Lay deKcruy. El conocirnicuto 4ecan relaeioncs tennodinrnieas permite que ci prefpmiulader’elija dc.

maneramÆsraciOnaiIsformapolimfrfleamÆscuergd- tics de is droga que cc mvesziga praestudios lana-
coidgicos adicionalcs y tambidn te4ga uris estirnacidn, preiimi.nar de so probable cstabiJlIad.
Cuando un gnipo de prefonnu!ci6fl bivestiga dc
manera inadecuada. las formas pIim6rficas do lea
drogas pueden sorgir prebiemas 4urante. Ia. etapa de desarmilo. El Crecirniento de,risa1es en ias.suspcu-
siones can is consiguiente fakad uniforrnidad, mal
’aspecto, mala biodisponibilidad, transfonnaciones

que ocunen durantc Ia molienda o.granulaciones que altersu Incaracteristicasffsicas y bloidgicas, respues-, ta farmacoidgica inadccuada y n!aIaestabilidad quf.

son prebleinast1iicosques ponen demanifies
’todespuds.

Al ’trabajar’condrolas’ Cdc’ extraotdinana iutportaucia conocer algo acerca de sac caractenlsticas

0 ...,
9I

1.3

..1
27 30 .53

dc solubilim, cc.pedal en.siStCmas.acuosôS. por quc deben poseer alga= solubiidad limitada en ire-dros acuosos pars suscitar una.respuesta terapdutica Si una droga tiene una solubilidad acuosa merior do 1’ mg/mi. en Is gains do pH fislológico (1 a 7) puede planrearacun pioblemade biodisponibilidady hay que’ preformuftift pars *nejoiar e
problems. La solubiidad do equilibrio dela droga at debe determinar cii un disolvente o sistema disolvenre que no suits ningün cfŁcto tOxico en ci animal do experinientaci6n. Ed ac bace colocas
dc dregs en un frasco ampofla can ci disolvente. Sc agita ci frasco a temperatura constante y se detemmma pdicamenta Ia canlidad do drags analizandoe liquido sobrenadaute. Nose alcazizaci equilibniobasis que per 10 niceos dos muestras sucesivas anrojan e. mimeresultado. Laexperienciacon deteninaciones dc Ia solubilidad indicarla que cc susie alcanzar e. equilibria agitando do undfaPamotro(unas 24 horas;- Las detenninaciones do solubilidad cc pueden haccr’a varias temperaturas ponquc los preductos rcsultantea dc Ia dregs en ültiina instancia.estarn stjetos a am-plias varsciones tdrmicas.
Si lasolubilidadde Isdm*a’es’i’ ’ nO quia coneen-uccesarla pars Is dosisrecorncfldada, hay que
tamer inedidas pars. mejorar an soIubiidad El enfn-quc que se adopte sueledcpenderde.lafndolequbzuca. Is droga ydel tic producto

do

do do

C

It I
khK l9Z

- on do sqInb J esabUidad parabnata cstQbflidad en

huniefad ydespu li ltem1na el foTha prc1inuna Sc puede reumt a tcnzca como scpue tg d onipoicOn, n unwhs i ddu y o anisis *iflieo Mteca a c aIuaci6n pteTh’wnar se j raffa cziea por Ia preseida de nnpamzas Ps
I * adcdt pnh*rtu.- th uauvn ue mema que Ia dtoga es idlad sea puta ames de em- pj 1aestabiMed %ImIsmoi1e ottasseoI- ebaperavsuestabthdad.Lape. athdad esn ci,ntizcioncs e gra humedad y klotve4 scneia de imm ped c2&44-
pudgadoehigrco- erröncas en Ia evaIuade prefornwIact5n picideddconqmestos mesquedeu. ildddeadE4ee*iraodirim-
it adsosbero absosbe b mcdad puden I1gr a poicIa ctisiunu t. esianIlidaa. de Ja sustani

pmntear robIesuaado es urrflmento durante Ia qufmica a gmenl uanso antSs Soda dIIMl creer uo aI$eon- apauiacosepucdan repar earmas posol6gicas ta1 I
en
1mbdn cuiSZIas do RiIu1n1- nan sustanc qulmica qu no era eatable en Wes",sado WI dad Cuanda deicnnina na solabili- Pol’ geuer1 de Is
<mayordeUlO%) a ’eccs es Wffcł las somete 41 ihv.rsc delouu ldZ, diu y

ge empf- TV- e5Cnrre con un3fonmdad4ella WLV do suoda que de en laboratl*jb a o La dMOOMIlirldad s
do so

do

Sn
en

Si

Bogota, D.C.,

ASUNTO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC1O DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación 05001481
TrÆmite 002
Evento 001
ActuaciOn 430

Oficio U95.j8 Folios 017

157

Patente de lnvención IJ Patente de Modelo de Utilidad 0

Via Nacional 0

Via PCT (fase nacional) II Cap I 0 Cap II PEI

No Sol Internacional I PCT/082003/019548
Fecha de Presentaciôn Internal 08-07-2003

Coma resultado del examen de fonda, realizado con fundamento en el articuto 45 de Ia DecisiOn 486 de la C misiOn de Ia ComunidÆdAndina, so le comunica:

Documentos estudiados

DescripciOn: Folios: 34 a 60 (como se radicO inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 61 a.63 (coma se radicO iniciatmente)
Folio 133 Modificado

Dibuios: Folio:,. 65, coma se radicO iniclaimente

Prioridad Folio 1 (12 de Juliode 2002, US601395,976)

Respuesta del solicita te Folios 124 a’.1,131i.Primera repuesta
Folios 142146 Segundarespuesta

Objeto de la invenciófl ,.

Tituto de Ia solicitud MbNOCLORHIDRATO Z5-DIONA-3-(l-METtL-1H-lNDOL-3-I L)-4-[1 -(PIRIDIN-2-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]-i H-I NDOL-3-IL]-1 H-PIRROL CRISTALINO.

Expediente 2005 001481. Tercer Art 45

156

El objeto de Ia presente ’soIictud de patente de invenciOn consiste en una forma cristalina del monoclorhidrato de 2,5-
’

dions-3-(1-metil-1 h-iridot-3-il)-4-[1 -(piridin-2-
ilmetil)piperidin-4-ii)-l h-,ridol-3-iI)-1 h-pirol

Reivindicaciones 1-2: FB-HCl cristalino.
Reivindicación 3: Una romposici6n farmacØutica que lo contiene.

El problema planteado On esta solictud es Ia necesidad de una forma cristalina de una sat de FB, que no sea hidroscopica y sea estable.

Determinaclón del Estàdo de la TØcnlca

Considerando que la fe ha de presentaciOn de la primera soilcitud de patente de la cual se reivindica priori ad es 12 de Julio de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicaciOn anterior se encontraron Los siguien es documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

No Documento Titulo,Fecha de

Publicacift
I USE OF PROTEIN KINACEC INHIBITOR TO ENHANCE THE

DI W00202094 CLYOF 10-01-2002
CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

AND, RADIATION THERAPY_
FARMAC1A PRACflCA
REMINGTONI.
VOL 2. 1711 Ediiôn ’
EDITORIAL MEEIA 76. Preformulaclôn

D3 PANAMERICANA 1987 CapItulo VIII PrepÆrados Polimorfismo

FarmacØuticos su FormaciOn do sales. elaboraciOn (pªgina 1912-
1920,1922-19 31.

AnÆlisisde pateritabilidäd.(artióUlo14D486)

Nivel inventivo (articulo 18 D486)

La reivindicación I dice: Monoctorhidrato de 2,5-dioha-3-(1-metil-IH-indol-3-H)-4-[1-(piridin-2-i(metU)piperidin-4-il]-1 H-indol-3.if]1 11-pirrol cristalino que tiene un patron de difracciôn de rayos X que cornprende loiig.Uientes picos: 6,8 +1- 0, 1, 10,9 +1- 0, 1, 14,2 +1-0,1 y 16,6 + 0,10 en 2e; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiaciOn de cobre (Cuka; a = 1,54056 A).

El documento del estado de la tØcnica mªs cercano es Dl (folios 98-108) el cual enseæa elcompuesto denominado FB en forma cristalina (compuesto de formula I, pÆglna7) y sus sales farmaceütióamente acEptables entre ellas las sales de adiciOn à cida. Entre los Æcidos comünmente utilizados se encuentran los ªcidos inorgânicos como el âcido clorhidrico, pars formar sales como las clorhidrato (Ver folio 101, pagina 8, Uneas 23 a 8). Dichas sales pueden existir como solvatos asl coma con agua, hietanol, etanol’, dimetilformamida, etilacetato y similares. La fuente de dichos solvatos puede ser el solvente de cristalizaciOn, inherentes at solvente de preparaciOn o cristali2aci6n (Ver folio 102, pgina 9, lineas 1-5) Dtcho compuesto se caracteriza por ser inhibidor de Ia proe!naquinasa C (PKC), ütiI en como agente

Expediente 2005 001481 TercerArt45

159

antineoplÆsico(tratamieto del hncØr de"- - ’rebrc, pr6tata, colon, gastrico entre
otros.

La solicitud se diferencia de Dl en que el FB-HCI cristalino presents un patrOn de difracciOn de rayos X que comprei1ce los siguientespicos: 6,8 +1- 0,1, 10,9 +1- 0,1, 14,2 +1- 0,1 y 16,6 +- 0,11 en 2e; cuandÆel m.odelo Se obtiene a partir de una fuente de radiaciOn de cobre (CuKa; a = 1,54056 A) mientras que en Is anterioridad no se especifica dicho patrOn. S

El Efecto TØcnico que logra la.diferencia es proporcionar una forma cristalina del cômpuesto FB-HCI Is cual sea menos higroscOpica y mÆs estable.

El Problems TØcnico Objtivo de esta soHitud es como obtener una forma cristalina màs estable y menos hi roscOpica delcompuesto FB-HCI.

D3 (Folios 147-156) e seæael estudlo del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farms Øutico en Is preformulaciOn de preparados farmacØuticos y que Is variedad de form $ cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como Is solubilidad, es abilidad, velocidad de disoluciôn entre otras TambiØn enseæa quedentro de los estuci0s de peformulaciOn se suelen incluir ngurosos trabajos pars determinat Is prØsØncia depoiirnorfosen los medicamentos y que los parâmetros que se investigan como rutina figuran Is cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad tØrmica de cada polimorfo, solubilidades, mØtodode preparaciOn de cada forma, efecto de Is micrłnizaciOn otØbleteado, e interacciOn con los componentes de Is fOrmulaciOn (FOlib 150A, pÆgina 1913 ambas columnas), y que una vez establecido que el compesto presents Oolimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformuladot puede preparar diversas formas en cantidades mÆs grandes pars, su evalUaciOn adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posolOgicas (Folio 151A, pÆglna 1915colymnade is izquierda)

Para el experto en Is nateria.en vista del EStado de Is TØcnica en su totalidad, es decir en vista de Dl y D3, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte Is aplicaciOn de conocimintós bÆsicos sobrŁ elpolimorflsmo divulgado en D3 al compuesto FB-HCI (d Is cual yase tene el conocimiento que posee Is capacidad de cristalizar segun Dl) y adicionakente apliaado las tØcnicas de cnstalizaciOn y recristalizaciOn, bass as on Is disolUciÔhc1e1Æj1ØcuIa en diferentes solventes,tal como to establece Ia biLliograf1a bØsica tilrzça por el experto media por 10 qua results obvio pars una persona,vjadaerI.naten tpnica, diseæaruna secuencia de cristalizaciOn recrlstalizai6n en łiprntes, sàlventes o estos mismos en diferentes proporcione, con at ªnim de obtenØr el polimorfo de interØs, mØs aCm si se conoce el fundamerto teOrico para Is obtenciOn de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parÆmetrós ØdiciQnales coma temperatura, velocidad de enfriamiento, agitaciOn presiOn,evaporaqiOnetç.,., con elfin de obtener Is forma cristalina reivindicada.

Respuesta a los argumentos del sollcltante

El solicitante expone los siguientes argumentos.

Expedisnte200500l48l TercerArt45,

160

b- I) "Considora do quo Łí Seæorexaminador fundamenta su segundo examen do fond en la supuesta falta do nivol inventivo de ía presente invención, debo insistir que ía sal cristalina mono-clorhidrato do! compuesto 2, 5-diona-3-(1-metil-IH-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidifl-4-ilJ-IH-ifldOl-3-ilJ-IH-pirrol (FB) especificamente caracterizada pore/patrOn do difracciOn de rayos X quo so inc!uyŁ oh. reivindiceciones,presenta ofectos sorprendontes e inesØradOs rŁspectoa las otras sales del estado do ía tØcnica las cualos son higrQsCópicas y no suficientemente estables para ser usadas on formulciónes orales pn un grado cristalino.

As! las cosas ilamo.................Soicito rospetuosamente al examinador que indique claramente Is enseæanzasdo DI y D2 que permit/nan a una persona medianamento versda en;IathØteria odecfr que la sal cristalina reivindicada proporcionaria las caacteristicas ventajOsas Ænteriormentedescritas"(Verfolios 143a 145).

Se le aclara al sollcitante quo primero el documento del estado de la tØcnica tenido en cuenta en el anÆlisis de patentabilidaddel oficlo 2679 no es D2 si Dl

En cuanto a las propiedades resaltadas por el soUcitante en su respuesta y en la descripción, se encuenfra to siguiente:

Al tener establecido clarmente que el compuesto FB-HCl ya era conocido en estado de Ia tØcnica y que to quØ se pretende reclamar es un nueva forma cristalina de esta sal, a la Iuz del rtuevo examen de patentabilidad no se puede considerar que la materia reivindicada en Ia presente solicitud ostente el nivel inventivo necesarlo que demuestre un avance ines.perado sobre el estado de la tØcnica, basado en el hecho que las ventajas atribukas a Ia nueva forma cristalina del compuesto FB-HCl tales
como mayor estabilidad no rØsultan sàrprendentØs para una persona medianamente
versada en la ciencia farmacØutica’ya que Os bien sabido, en general, cuando para
un compuesto dado se ha identificado ai meos una forma do cristalizaciOn,.puede
decirse que dicha forma cristalin tiene mnor enŁrgialibre que la configuraciôn
amorfa, por to que entonces Østa forma cristalina resulta ser mÆsestable y asi
. mismo ocurre en (a comparaci6n de la energia libre entre diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, àquella que presente menor energia libre, corresponde a la confluraciOn espacial, m,Æs estable. Las demÆs ventajascomo
obtener una forma cristalina con mØnqr higröscopicidad por ejemplo, se conoce en
el estado de la tØcnica (D3) coma üha coæsecuencia IOgica de la obtención de
polimorlos la mejora 0 diferencias do (as propiedades fisicoquimicas entre ellos.

Adicionalmente tenienco en cuenta los demas argumentos del solicitante en donde compara (as diferente4 safes del compuesto FB, en donde so encuentra que la sal cristalina FB-HCl con respecto a estas menos higroscOpica, mÆsestable y en donde los ensayos do cflsoluciôn y solubilidaçl son mejores, es bien conocido par el

experto en (a materia (2) y de D3 (Ver foUg 155-156) quo las diferentes sales de
un mismo compuesto presentan propledadas fisicoquimicas diferentes (como los polimorfos), entre ella$ idad, estabijidad y, menos toxicidad, velocidad de disoluciOn (los cuales son bÆsicasque influyen en Ia selecctôn do la sat) lo cual es ruy importante parae,Iprfo.rnuIador y la determinaciôn y obtencion de dichas sales son una labor rutipana

(4P. Heinrich Stahl am,tta 3 I-land Bobl of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Uses. Willey-VHC April-2002. 1ntr6duction, Chapters 4,5,6,7,11.

Expediente 2005 001481. Tercer Art 45........

161

Ahora si es bien cierto que no se podria brindar orientaciôn sobre cuales de las sales, de las muchas elecciones para un compuesto determinado presenta una propiedad particular, cabe la pena resaltar que para el experto en la materia,. es una labor de rutina preparar diferentes sales y determinar por medio de ensayo-error cual es la mÆsapropiada para determinada formulación(Ver folio 156, columna de la izquierda).

ii) Nuevamente debo subryar que el Examinador desatiende los hechos relacionados con Ia saicristalina de lapresente invenciOn, que demuestran Ia so!ución de muchos problemas asociados con Ia forms dic!orhidrato (Ver pagina.2, Ilneas 10 a 17) 1qqe porlo dernÆsno fueron tratados en e arte previo citado antes del dØsarrollo de la presente invención As! pues solamente hasta quo el inventor identificO dichos problemas surgio Ia necesidad de desarrollarotra forma cristalina d PB(no antes, como Jo sugiere
el Examinador). Por esta razc5n rosulta equivocado afirmar quo ía presente invención soluciona problemas quo habian sido resueltos por D2"

Se le aclara al solicitante quo teniendo en cuenta el presente anÆlisis de patentabilidad y los argumentos expuestos en el punto anterior, la combinaciOn de los documentos Dl y D3 permiten solucionar el problema tØcnico planteado en la actual solicitud ya que es conocido en el estado del arte que al obtenerse formas cristalinas diferentes de una misma molØcula (10 cual es un trabajo de rutina para el preformulador y que so realiza por ensayo-error) so pueden variar parÆmetros como el punto de fusiOn,grado higroscOpico, solubilidad, densidad, dureza, estabilidad etc.... Por lo tanto el desarrollo de formas polimorficas del compuesto (FB-HCI) para mejorar SUS propiedades fisicoquimicas es un problema ya resuelto en el estado del arte. Lo mismo acontece para las diferentes sales del compuesto (FB) como la clorhidrato coom ya Øxplicô anteri.orrnente.

iii) Igualmente deseo anotar,. cLpdp & Exa.rninador argumente quo el
desarrollo do nuevas sales OrIstaffnà do un compuesto..., ol arte previo
existente no so onfocaba on Ia sOluciôn do los problemas asociados a Is
obtenclOn do una forma só!ida con las propiedades do ía presente invenciOn.
(Ver folio 145).

. Se le aclara al solicit nte que tal como se exphco en el. presente anÆlisis do patentabilidad y en 1o8 argumentos ariteriores, el estado do la tØcnica y los conocimiŁntosbÆsicosdel experto en la materia sobre la obtención do polimorfos y
la obtenciôn de sales de compuestos conocidos permiten Ilegar al objeto do la
presente invenciOn ya que la aplicaciôn do estos conocimientos son una labor
rutinaria y conocida

La oristallzaciOn noes un fenômenó prodecible. Es decir porof simple hecho
. ..., para ci caso particular do Ia sal cr1stalina iquf, reivindicada a! Examinador se atreve a afirmar quo el desarrollo do Is forms reivindicada carece de actividad inventiva lguna (Ver folios 145-146)

Primero hay quo dejar en claro que Dl si diyulg,Æ elcompuesto FB-HCl en forma cristalina: .

Dl enseæa:

Expediente 2006 001481. Tercer-Art 46

162

El compuesto (Vefolo1O0, agina 55, ultimo compuesto)

El cual forma Ia sales farmaceciticamente aceptables entre ellas las sales con Æcidos inorgÆnicoscomo el âcido clorhidrico (Ver folio 101, pagina 8, llneas 13-15). Es decir en Dl se divulga y se reclama todas las sales formadas por el compuesto FB con el ÆcidoclorhIdrico (sealà monóhidrato y la diclorhidrato) AdernÆs elmismo documento en el folio 1 2, pÆgina9. lineas 1-5 divulga que clichas sales pueden existir como solvatos, si como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida etilacetato y similares. L fuente de dichos solvatos puede ser por at solvente de cristalización, iriherente del solvente de preparación o cristalizaciôn En este Ciltimo pÆrrafo claramen a se demuestra que las sales so encuentran en forma
cristatina.

Por to tanto Dl divulga en su descripiomuna forma cristalina del compuesto Monoclorhidrato de 2,5-diona-3-(1 -metil-i H-indol-3-il)-4-[1 -(piridi.n-2-ilmetit)piperidin-4-il]-IH-indot-3-il]-IH-prrol y Ia forma do obtenerla la cual consiste en hacer reaccionar el compuesto, 2,5-diona-3(1 -rnetil-1 H-indol-3-il)-441 -(piridtn-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3411-1 H-pirro((Debidd a.que contiene un grupo de base)

con el Æcidoclorhidrico en.un solvente de4ita1izaciOp 4(1
Ahora si bien es cierto quo: no so sabe a no es predecible si un determinado compuesto puede ser cristalizado o no o, forrriarsolvatos o no o que tipo de solvatos puede formar, Dl si describe. que el 2,5-diona-3-(1 -metil-1 H-indol-3-il)-4-[1 - (piridin-2-ilmetit)piperidiri-4-iI]-1 H-indol-3-il]-1H-pirrol y sus sales (en este caso la conformada con et âcido clorhldricoparaformar Ia monoclorhidrato) puede existir en forma cristalina y tatnbiØn estar en forma de solvatos.. Es decir en la descripciôn ya era conocido que et compuesto FB-HCL existia en forma cristalina.

Al ser conocido este

d) reclamada por la car
anteriormente, la ob
en este caso del FB
rutinaria dentro del
farmacØuticos.

Por todo lo ai
Examinador en
solicito respetu
patentàbilidad,
del Despacho y

),npuesto en forma cristalina y diferenciarse de la actualmente erizaciOn do difracciôn do rayos X realizada, como ya se dijo æciOndo diferentes formascristalinas de un mismo compuesto ItL no requiere. una actividad inventiva, ya que es una tarea ampo fan açuica apreforrnulaciOn de preparados

tenor consider que las objeciones presentadas por a/
su examen de fondo hap sido resueltas y por consiguiente
psamente quo s tpjgaz por cumplidos los requisites do
en tanto quo o so desvir4iarninguno do el/os porparte
so pröced con i,chcesiOn deJa patente.

Se lereitera at solicitante que con losargumØntos expuestos anteriormente la forma cristalina del compuesto FB-HCL nocumple con los requisitos de patentabilidad en cuanto a su nivel inveitivo.

Expediente 2005 001481. Tercer Art 45

Conclusion: -

Los requisitos de patenta ihdact c$ àpreŁi

s!olicituRelvinclicaclones

d se ericuentran afectados asi

Docurnento N Requlsito quo afecta afbctidas - W00202094 14 NIvel inventive.

Remington Farmacia17a
EdiciOn. Editorial Modica
Panamericana, I 9$7
VIII Preparaclos

P3 FarmaØutIcoS y S.i 1-3: Nivet inventivo.
elaboraciOn

Pªginas 1912-1920, 1 22- .
1923

En cumplimiento del artIulo 45 de Ia Deóisi6n 486 de la Comisión de Ia Comunidad Andina, se le indica quodebe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de Ia $cha de notthcaciOn deapresente comunicaciôn En caso de no dar respuesta at preser,te requerRpleno, a si a pesar de Ia respuesta subsistieran los impedIrrentos pra a cbnc4sion, Se denegara Ia patente

Notifiquese el preSente ficiô cànforme a Iodispüesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto del titul primero de Ia Circular Unica NO 10 de 20011.

ALIX CARMEN EDES DE VERGEL
Directora de Nu as Cr aciones (C)

El anterior requerimiito fue notifiado por fljaclón: en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO No EXANHNADOR TECNICO
2415 t CôdigoNo 202075

Expediente 2005 001481.

Ver hoja an-exa

8ASH DE

EPOUNE -rCOLOMMANA ES’ACENET SINGAPUR

16

pfltdfl flO1-2006
BF S

i6bE

de Julio de 2003.f

yvate ImW
i: TI

ADAS"-

Googfe patents

/

*

J6-
;4

1

I CRYSTALUT4E

N0OL-3-’YL)-lH-PYRROLE M)14O4WDROCHLORIDE inrwM006n do piabIeon; AU200323G55 Al - 2004-02-02

2 CRYSTALLINE 2,4-DIONE-ci4AETHYL-1 144NDOL.3.Y4 tl(PRYlDN.2*YLMETHYL) PIPERDJN-4-YL31 14-NOL-3VLJ-ll#YRROLE MONO-HYQROCHLORIOE lntaiôn do pubk t: GA2393720 Al -2004-01-10

3 Crystalline 2, mono-hthchIOde Itdonftno}Sn dopu4HuW6b. GN1608304 A -20M-CM-14

4 Notifle avaüabl SEdomacôn do pbii6n: DE003170750 Dl - 2008-01-03

S CRYSTAWNE 2S-DONE4 (1 -ME WL-lH4NDOL-3-Y144- l-(PYRiDlN2-Y1.MET YqPtPERDIN-4-YL -1 H-INDOL-3-YL -1 H-PYRROL MONO-

lnfosmdon do publioacn: EP1523313 Al - 200504-20 EP152331301 - 2007-11-21

Cr H-pyrrole
man dro**dodo informcIón do pubticactón SZ295ddST TS, M1944446

7 CRYSTALLINE 25-DNE4(1METHYL.1H4NDOL.3.Y 1- YIflDIN-2-VLMEThYL)PPER DIN4-’YL}4 H-INDOL-3-YLI-iH-PYRRCLE MOI4OH DROCHIORIDE InThtmaclSn do p b8 16n HR20080035A2 - 2005-04-3D

B No title avifhto lnf Oclôn do ptbIleÆibn: 1L1057470 DO - 2008-01-15

0 Cryotafline 2,5,-dIoni-3-(1-methy4 HdoyI)-Al-,yr-2hylpetidln0-lH-Indo)4-)lU-1H-pyuoie mom-hydrochloride. lØmiución do publlcaclfrn: JP00502115Tt -2006-049

10 tlftne
mono- Inonnoc6n 40 pub1icoSn: N0UU5U81dA -

11 Cystathne 2,5-diqn(lmethyt-lH4ndol-34-1-2-ytmothpon-4-yq-11Wnda1-3-1H-pyrrolo hydroohlwido do pub ooeiSn. NZ537137 A -2W7-11-30

12 CRYSTALLINE Z5-DIONE-3-(1-METHYL1 U4NDOL-3-YL)-4-rI.(PVRIDIN-2.YLMETHYL)PIPERIDIN-4-YLI-1 H-tNDOL-3-vq-lH-PY ROLE MONO-HYDROCHLORIDE trd000i4- do puhIleo PL273048A1 - Z035-OS-Od

13 CRYSTALLINE 2,5-D1ONE3-(l-METhYL-I H4NDOL-3-Y14-4- 1-(PYRIDIt4-2-YLMEThYL)PIPERIDIN-4-YL3-IH-INDQL-3YL1-IH-PY14ROLEMONO-HYDROCHLORIDE Jnfonnooin do p lleooi& UAIS8OI C2 - 2007-04-25

14 Czystelffno 2,5-then (14rwth*lh-indol-3-yk
lofxtv"- d do pg4fl USZO 5233332 Al - h- py,role mono-hydrochloride

15 CRYSTALLINE 2,5-DONE3-(l-METHYL1H4ND01.3t)-4-1-(PYfUDiN.2-YLMEThYI) PIFERIDIN-4-YL)-IH-lNDOL-3YLJ-1HFYRROI,R MONO-HYDROCHLORIDE Inlonooón do pub oiói U5Z007270405A1 - 2007-11-22

10 CRYSTALLINE 2,SDIONE-3-(1-METhYJ-IH-INDOL-341L)-4-[1.(FYRIDIN-2-YLMETHYL)PIPERIDIN-4-YLI-IH- INDOL-3-YLJ-1 H.PYRROLE MONO-HYDROCHLORIDE
lnlom,acl6n d pUOSO3OIOJE VVOM40OWSAl - 2004-01-22

11 CrysaWno one(1-rnothyl-IH-lndo-A1-(pyvIdIrI-2-ylhyporidln-4-ylO-IH-lndol-3-yIO-1 H-yuo1e mono-h’droohlei$do hdormaclôn do p aón: 2A2005IS5 A - 200S-U-29