

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Exp. No. 2008-11-10-14-52-26 Dep. 2020 NULCRACIONAL
 Tra. 11 PATENTEEYII Lve. 379 FASLACIONALII
 Act. 444 MUSEO STARLEQUEL Folios 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG.**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10379 notificado por fijación en lista el 15 de agosto de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1913, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 4 reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 4, 6 y 7.

1.2 Se corrigió el error involuntario de digitación que aparecía en la antigua reivindicación 2. Es decir, se especificó que la composición farmacéutica comprende el compuesto de la fórmula (I) en forma del cristal B.

Las anteriores modificaciones, se llevaron a cabo con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el señor examinador en su concepto técnico No. 1913 y no amplían la materia presentada originalmente.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-77,833 del 30 de septiembre de 2008 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud

Sobre este particular, me permito decir que con la corrección hecha en la reivindicación 2 anteriormente señalada, se supera totalmente la objeción de claridad expuesta por el señor examinador.

3. Reivindicaciones de uso

En cuanto a la antigua reivindicación 4, atentamente manifiesto que la misma ya no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

4. Nivel inventivo

En su concepto técnico No. 1913, el señor examinador argumenta que: *“La reivindicación 1 se refiere al cristal B del (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico caracterizado por su punto de fusión y por su patrón de difracción de rayos X. La reivindicación 5 se refiere un proceso de cristalización para preparar dicho compuesto.*

El estado de la técnica más cercano es el documento D1 ya que da a conocer dicho compuesto (ejemplo 26) así como un proceso para su preparación que comprende una cristalización con isopropanol. La diferencia del compuesto descrito en D1 con respecto al compuesto de la solicitud en estudio, es que este último presenta un patrón de difracción de rayos X el cual se puede considerar diferente al de la forma cristalina de D1 debido a la ausencia de los datos y gráficas de dicho patrón en la anterioridad.

En cuanto al proceso de obtención de dicho compuesto indicado en la reivindicación 5 de la presente solicitud, vemos que está sugerido en D1, ya que lleva a cabo una cristalización en isopropanol, diferenciándose solamente en el alcohol utilizado para la cristalización.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la forma cristalina del compuesto reivindicado en comparación con la del compuesto descrito en D1, ya que el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio solo presenta datos referentes a la caracterización del compuesto y no se presentan datos que demuestren mejores propiedades farmacológicas de la estructura cristalina reivindicada.

Teniendo en cuenta el problema técnico de la presente solicitud, el cual es la necesidad de proveer una nueva forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) así como un proceso para su preparación, vemos que la información de la anterioridad citada le sugieren al experto en la materia, utilizando sus conocimientos generales, obtener mediante procesos de cristalización conocidos el compuesto de la fórmula (I) y solucionar así este problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.”

Con relación a estos argumentos, me permito citar el artículo 18 de la Decisión 486 donde se establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa*

95
c/c

invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Teniendo en cuenta lo manifestado en este artículo, me permito decir que a partir de lo mostrado en la anterioridad D1 y de los conocimientos promedio de una persona medianamente versada en la técnica, no habría sido evidente obtener mediante procesos de cristalización ya conocidos, el compuesto de fórmula (I) en la forma descrita en la presente invención.

En efecto, la presente invención se refiere a una nueva forma caracterizada por el patrón de rayos X de la reivindicación 1, para el corticosteroide (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxicarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico que fue preparado en la solicitud WO 02/00679 de Novartis, en donde además se revela un método para su preparación. No obstante, las propiedades fisicoquímicas de este esteroide son un reto al momento de la formulación del mismo cuando se utiliza en forma de un medicamento inhalable.

En este orden de ideas, el solicitante realizó estudios que muestran que las formulaciones son estables con la forma cristalina reclamada en la presente invención.

Antes de mostrar estos estudios, el solicitante desea dirigir la atención del examinador sobre el hecho que la anterioridad D1 revela en el método B2 que el compuesto (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-11-epoxi-6-fluoro-17-metoxicarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a] fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico se coloca en contacto con ácido clorhídrico en presencia de **tolueno** y entonces se evapora el solvente hasta producir el producto crudo. Éste último se cristaliza como primera medida a partir de acetonitrilo y luego, a partir de isopropanol.

Por lo tanto, el proceso para obtener la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) revelado en la nueva reivindicación 4 no se encuentra sugerido por D1, ya que la cristalización en D1 se lleva a cabo en dos etapas una en acetonitrilo y otra en isopropanol, mientras el proceso que aquí se reivindica comprende un único paso de cristalización sin utilizar tolueno y se realiza a partir de una solución del compuesto en etanol, metanol o cloruro de metileno. Por consiguiente, una persona medianamente versada en la técnica no habría encontrado motivación alguna a partir de dicha enseñanza para lograr una cristalización como la mostrada en la solicitud en estudio.

Esta diferencia contrario a lo manifestado por ese despacho, le confiere un efecto técnico inesperado y produce una ventaja a la forma cristalina del compuesto reivindicado en comparación con la del compuesto reportado en D1.

En este orden de ideas, el solicitante desea poner a consideración de esa oficina las curvas de Calorimetría de Exploración Diferencial para las formas A y B. La Calorimetría de Exploración Diferencial es una técnica termoanalítica en la cual la diferencia en la cantidad de calor requerida para incrementar la temperatura de una muestra y el patrón de referencia, se mide como una función de la temperatura. La circunstancia exotérmica en la curva CED de la forma B, el correspondiente valor de calor de solución más bajo y la conversión observada a 80°C hacia la forma A, sugieren que la forma A tiene mayor estabilidad termodinámica, cuando se compara con la forma B.

No obstante, en suspensión se observa que la inter-conversión entre la forma A y la forma B es dependiente del solvente. Se llegó a esta conclusión, luego de analizar que en presencia de etanol la forma A se convierte en la forma B, mientras que en presencia de isopropanol la forma B se convierte en la forma A. Tanto la forma A como la forma B son formas anhidras, es decir que la dependencia del solvente en suspensión puede ser explicada por la existencia de formas intermedias solvatadas.

FIGURA A: CURVA C.E.D. DE LA FORMA CRISTALINA A

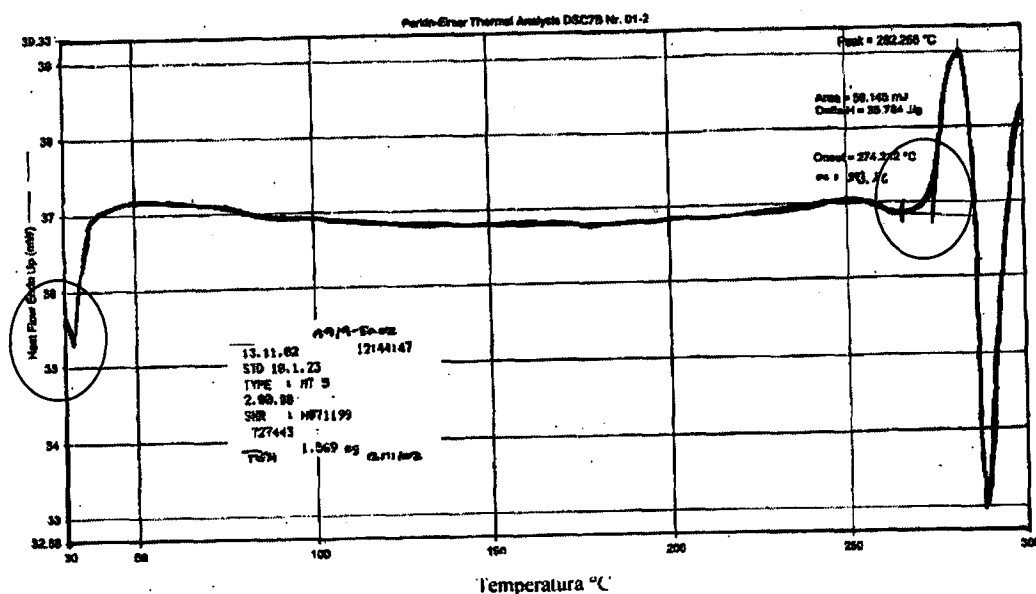
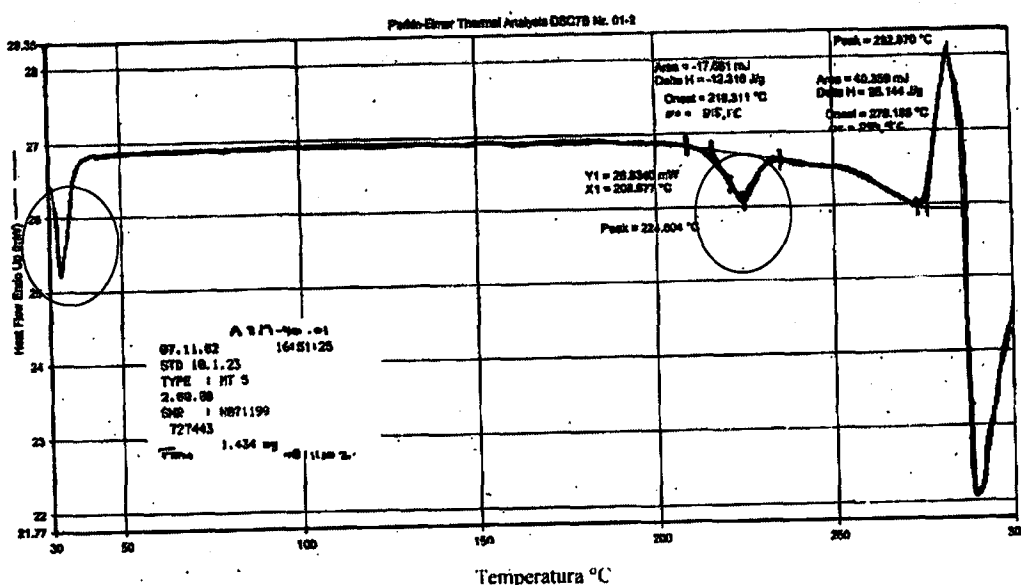


FIGURA B: CURVA C.E.D. DE LA FORMA CRISTALINA B



Las características fisicoquímicas de las formas cristalinas de los cristales A y B, los hacen muy adecuados para la preparación de productos farmacéuticos, no obstante de manera diferente, pues la forma A es particularmente apropiada para preparar formulaciones de polvo seco, en tanto que la forma B es especialmente adecuada para la preparación de suspensiones, preferiblemente formulaciones en aerosol que contienen etanol. Adicionalmente, de las gráficas anteriores también se puede concluir que la forma cristalina B es mucho más estable debido a que la diferencia de exploración diferencial es más baja que para la forma cristalina A.

En este sentido, me permito decir que la forma cristalina B es una forma novedosa e inventiva, estable termodinámicamente y ni su existencia, ni su estructura, ni sus propiedades en suspensión podrían haber sido pronosticadas por una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo revelado por D1 en combinación con su conocimiento común y general. Por lo tanto, la invención reclamada es sorprendente e inventiva sobre lo mostrado en la anterioridad citada por ese despacho.

Sobre este particular, el solicitante desea dirigir la atención del señor examinador sobre el hecho que la forma cristalina B es una sustancia química que presenta una estructura caracterizada por un punto de fusión específico y un patrón de difracción de rayos X que no lo podía haber pronosticado una persona medianamente versada en la técnica a partir de la información de D1, razón por la cual la invención en estudio cumple con el requisito de altura inventiva.

99
99

Así las cosas, es evidente que ninguna persona conocedora del área técnica podría haber previsto a partir de las enseñanzas de D1 un método de cristalización de un solo paso, en el que se eliminara la incorporación de acetonitrilo y se reemplazara isopropanol por otros alcoholes o por cloruro de metileno con el fin de obtener una forma cristalina diferentes de la forma A y que además, dicha forma cristalina B tendría un mejor comportamiento que la forma A en suspensión, lo que representaría una ventaja a la hora de producir composiciones para inhaladores, en las cuales la forma B presenta un mejor desempeño que la forma A.

Finalmente, me permito decir que si bien es cierto que las compañías farmacéuticas ahora más que antes investigan en el campo del polimorfismo de agentes activos, también es cierto que no es susceptible de predicción o de pronóstico que un polimorfo pueda ser realmente útil. Por lo tanto, sin la certeza en la predicción no puede haber una expectativa de éxito. Lo anterior significa que si no hay una forma de lograr predecir ni la estructura ni la actividad biológica de la mismas, resulta sorprendente que mediante la forma cristalina de la presente invención se logre mejorar la actividad biológica, lo cual muchas veces no se puede obtener con otras formas de polimorfos. Por lo mismo, el invento es sorprendente e inesperado y cumple con los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486.

De acuerdo con lo anterior, a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, con los argumentos y datos anteriormente presentados, solicito de manera atenta a ese despacho, conceder el privilegio de patente de invención para la presente solicitud.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

100
100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,833
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2008

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-010470-00007-0000
NÚMERO DE PATENTE 110145410 Dep. 2020 NULCRLACIONI
NÚMERO DE PATENTE 110145410 Dep. 2020 NULCRLACIONI
NÚMERO DE PATENTE 110145410 Dep. 2020 NULCRLACIONI

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92970393	30/09/2008	51,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



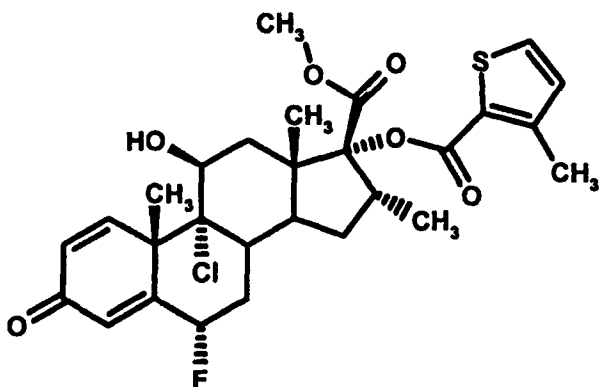
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7
2785/P

101

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



caracterizado porque se encuentra en una forma de cristal B que tiene un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de 270°C con descomposición simultánea, a una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto, y las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares $\pm 0.2^\circ$) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 7.2°, 9.3°, 12.0°, 12.8°, 13.1°, 14.5°, 17.4°, 20.4°, 23.2°, y 25.8°.

2. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, como ingrediente activo, una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal B como se define en la reivindicación 1, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque está en una forma inhalable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05 10470
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/58 y A61P 11/00
Concepto Técnico No. 3332

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/008314		
Fecha de Presentación Internacional.	28/07/2003		

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 6 a 25 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 101 y 102 modificado según respuesta del solicitante
- 1.3. Prioridad: Folio 1 UK 0217504.0 del 29/07/2002.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 94 a 102.

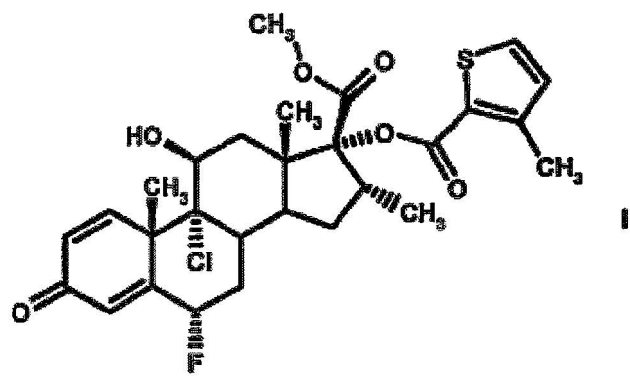
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCICLOPENTA (A) FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO.

Objeto de la invención:

El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a una nueva forma polimórfica del compuesto (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticamente aceptables.



Reivindicación 1: El compuesto de fórmula (I) en una forma de cristal B.

Reivindicaciones 2 y 3: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) en la forma de cristal A o B como se define en la reivindicación 1, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 4: Un método para preparar el compuesto de la fórmula (I) en la forma del cristal A como se define en la reivindicación 1, que comprende cristalizar el compuesto a partir de una solución del mismo en etanol, metanol o cloruro de metileno.

El problema planteado en esta solicitud de patente es la necesidad de proveer una nueva forma cristalina de un compuesto de fórmula (I).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polimorfo del compuesto de fórmula (I) y un proceso para obtenerlo.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías A61K 31/58 y A61P 11/00.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 29/07/2002, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 0200679	Organic Compounds	03/01/2002

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante argumenta en su respuesta al concepto técnico número 1913 *que la forma cristalina B tiene un mejor comportamiento que la forma A en suspensión y que mediante la forma cristalina de la invención (forma B) se logra mejorar la actividad biológica, lo cual le confiere a la invención el cumplimiento del requisito de altura inventiva.*

Al respecto cabe resaltar que dichas ventajas no están demostradas en la descripción ni en la respuesta del solicitante, pues las curvas de caloría diferencial CED para las formas A y B solo demuestran que la forma A tiene mayor estabilidad termodinámica, cuando se compara con la forma B. Además, no existe evidencia de que la forma cristalina de la presente solicitud presente propiedades farmacológicas inesperadas, mejoradas o ventajosas con respecto a la divulgada en D1.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

5.1. Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 se refiere al cristal B del (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico caracterizado por su punto de fusión y por su patrón de difracción de rayos X. La reivindicación 4 se refiere un proceso de cristalización para preparar dicho compuesto.

El documento D1 da a conocer dicho compuesto (ejemplo 26) así como un proceso para su preparación que comprende un proceso de cristalización. La diferencia del compuesto descrito en D1 con respecto al compuesto de la solicitud en estudio, es que este último presenta un patrón de difracción de rayos X el cual se puede considerar diferente al de la forma cristalina de D1 debido a la ausencia de los datos y gráficas de dicho patrón en la anterioridad.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la forma cristalina del compuesto reivindicado en comparación con la del compuesto descrito en D1, ya que el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio solo presenta datos referentes a la caracterización del compuesto y no se presentan datos que demuestren propiedades farmacológicas inesperadas, sorprendentes o ventajosas de la estructura cristalina reivindicada.

Por otra parte, no se reporta información donde se pueda reconocer que el compuesto reivindicado posee propiedades que no son alcanzadas por los otros polimorfos del compuesto sugeridos en el estado de la técnica.

En cuanto al proceso de obtención de dicho compuesto indicado en la reivindicación 4 de la solicitud, vemos que está sugerido en D1, ya que se lleva a cabo mediante un proceso de cristalización.

Teniendo en cuenta el problema técnico de la solicitud, el cual es proveer una nueva forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) así como un proceso para su preparación, vemos que la información de la anterioridad citada le sugieren al experto en la materia, utilizando sus conocimientos generales, obtener mediante procesos de cristalización conocidos el compuesto de la fórmula (I) y solucionar así el problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

105

Cabe resaltar que el simple hallazgo y existencia de diversas formas cristalinas de un compuesto no se puede considerar como algo inesperado o sorprendente por un experto en la materia, ya que la obtención de cristales es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico. Asimismo, los procedimientos para la obtención de polimorfos son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente usuales para cualquier persona versada en este campo técnico, razón por la cual no le se puede reconocer actividad inventiva.

5.2. Aplicación Industrial: (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 4 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

6. **Conclusión**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1 a 4 (folios 101 y 102).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3332	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---

100