

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 N°
BOGOTÁ 8, CC

148
448
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
814
360

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-017115- -00004-0000

Fecha: 2009-06-17 17:42:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONALII
Art 44 RESPUESTA REQUE Folios: 9

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05017115
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "MONOETANOSULFONATO DE 3-Z-[1-(4-(N-((4-METIL-PIPERAZINA-1-IL)-METILCARBONIL)-N-METIL-AMINO)-ANILINO)-1-FENIL-METILEN]-6-METOXICARBONIL-2-INDOLINONA Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/404, A61P 035/004, C07D 209/034
Fecha de solicitud : Febrero 23 de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 1868 notificado por fijación en lista del 13 de Febrero de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 1868 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Por medio de memorial radicado el 12 de Mayo de 2009, solicité plazo de treinta días hábiles para atender el Oficio No. 1868. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio y descriptivo:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo descriptivo y reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, en el cual se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 En la nueva reivindicación 1 se muestra la estructura química del compuesto reivindicado.

3.1.2 Se borran las anteriores reivindicaciones 6 a 13.

3.1.3 Se redacta una nueva reivindicación 2, la cual contiene las características de las anteriores reivindicaciones 3 y 4, con el fin de caracterizar de forma correcta y completa la sal que allí se reivindica.

3.1.4 Con relación a la objeción realizada a la caracterización de la sal cristalina, mi representada quiere manifestar su desacuerdo al respecto, pues la sal cristalina fue caracterizada por medio de diferentes técnicas como son, la difracción de rayos X en polvo (XRPD) o su punto de fusión por medio de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando procedimientos y aparatos estándares. Estas técnicas y aparatos son reconocidos internacionalmente en la caracterización de sales cristalinas. Dichas técnicas son estandarizadas y reproducibles y pueden permitir que cualquier persona determine si su producto infringe lo revelado en la reivindicación. Los valores característicos del XRPD son una impresión digital de la estructura cristalina y es muy específica para la misma. Además, el XRPD es la técnica no destructiva de escogencia para determinar las estructuras de los cristales y se usa para:

- identificar polimorfos o hidratos
- detectar cambios en la morfología o el estado cristalino de ingredientes activos (por ejemplo, durante el procesamiento o en condiciones no ambientales).
- detectar y cuantificar impurezas cristalinas (en algunos casos por debajo del 0.05%)
- determinar la cristalinidad o el tamaño del cristal de un compuesto.

Por lo tanto, no es posible concluir que dichas técnicas no son válidas para la caracterización del compuesto reivindicado, pues son estas las técnicas conocidas y utilizadas en este campo de la ciencia.

Además de la anterior explicación, por favor note que en la página 7, líneas 5 a 8 se muestra más información que confirma y aclara la estructura del cristal.

Por último, queremos poner de presente que la caracterización de la presente invención esta describiendo la estructura sólida de una forma correcta porque se muestran los datos necesarios para conocer el compuesto. Lo anterior lo sustentamos con la siguiente información encontrada en la conocida página de internet Wikipedia, demostrando que la solicitud se encuentra bien sustentada de acuerdo a los conocimientos que una persona versada en la materia pueda tener.

"New phases, phase diagrams, structures

The synthetic methodology and the characterization of the product often go hand in hand in the sense that not one but a series of reaction mixtures are prepared and subjected to heat treatment. The stoichiometry is typically varied in a systematic way to find which stoichiometries will lead to new solid compounds or to solid solutions between known ones. A prime method to characterize the reaction products is powder diffraction, because many solid state reactions will produce polycrystalline ingots or powders. Powder diffraction will facilitate the identification of known phases in the mixture. If a pattern is found that is not known in the diffraction data libraries an attempt can be made to index the pattern, i.e. to identify the symmetry and the size of the unit cell. (If the product is not crystalline the characterization is typically much more difficult.)

Once the unit cell of a new phase is known, the next step is to establish the stoichiometry of the phase. This can be done in a number of ways. Sometimes the composition of the original mixture will give a clue, if one finds only one product -a single powder pattern- or if one was trying to make a phase of a certain composition by analogy to known materials but this is rare. Often considerable effort in refining the synthetic methodology is required to obtain a pure sample of the new material. If it is possible to separate the product from the rest of the reaction mixture elemental analysis can be used. Another way involves SEM and the generation of characteristic X-rays in the electron beam. The easiest way is to solve the structure is by using single crystal X-ray diffraction.

The latter often requires revisiting and refining the preparative procedures and that is linked to the question which phases are stable at what composition and what stoichiometry. In other words what does the phase diagram look like [3]. An important tool in establishing this is thermal analysis techniques like DSC or DTA and increasingly also, thanks to the advent of synchrotrons temperature-dependent power diffraction. Increased knowledge of the phase relations often leads to further refinement in synthetic procedures in an iterative way. New phases are thus characterized by their melting points and their stoichiometric domains. The latter is important for the many solids that are non-stoichiometric compounds. The cell parameters obtained from XRD are particularly helpful to characterize the homogeneity ranges of the latter".

Con lo anterior, queda claro que la forma cristalina de la sal reivindicada en la presente invención se encuentra bien caracterizada y de forma entendible en el nuevo capítulo reivindicatorio.

4. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos D1 (CA2387013) y D2 (WO01/27080) afectan la novedad y nivel inventivo de la presente invención porque al realizar la evaluación de las diferencias técnicas para el compuesto reivindicado se estableció que sus elementos característicos fueron anticipados por las enseñanzas que revelan de manera independiente cada uno de los documentos citados.

A este respecto, queremos manifestar nuestro desacuerdo pues en primer lugar el monoetanosulfonato del compuesto o la sal cristalina semihidratada no eran conocidas en los documentos presentados como estado del arte previo porque el documento D1 no presenta ninguna de las características técnicas que se presentan en el nuevo pliego reivindicatorio. Además, el compuesto reivindicado tampoco se muestra de forma específica en la anterioridad

D2. Por lo tanto, la presente invención es novedosa en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, queremos poner de presente que las sales de un compuesto pueden tener propiedades muy diferentes que hacen que el desarrollo de un medicamento sea más o menos difícil (solubilidad, estabilidad, higroscopia, etc.), y en especial con respecto al efecto de la estabilidad de las sustancias iniciales a varias condiciones ambientales, la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. Esto se explica en el capítulo descriptivo desde la página 2, línea 26 a la página 3, línea 8. La selección de una sal adecuada es algo que no es predecible y en el presente caso no podría ser obvio que la sal monoetanosulfonato del compuesto tuviera unas propiedades ventajosas en el desarrollo de un medicamento.

Además de los anteriores argumentos, se puede ver que el nuevo pliego reivindicatorio posee nivel inventivo porque en la descripción se muestra de forma clara en la página 3, líneas 14 a 16 que la sal del compuesto presenta las siguientes ventajas: no es higroscópica, es más soluble y menos propensa al polimorfismo ("El monoetanosulfonato conforme al invento se caracteriza por su buen carácter cristalino y una escasa formación de producto amorfo al molerlo y prensarlo. Además, no es higroscópico y se disuelve muy bien en disolventes fisiológicamente tolerables). Al respecto, la difracción de rayos X en polvos (ver figura 1 de la presente solicitud) se caracteriza por su forma altamente cristalina, tal y como se puede ver por la altura de los picos y de su nitidez.

Junto a la anterior argumentación, anexamos al presente memorial datos característicos que muestran las propiedades inesperadas de la sal por medio de una curva de sorción dinámica de vapor (DVS= dynamic vapor sorption). Esta curva muestra de forma clara las bajas propiedades de no higroscopicidad de la sal cristalina, la cual solo llega hasta el 1% de agua sobre la humedad relativa de prueba (10 a 90%). Por último, otra propiedad inesperada de este tipo de sal es la solubilidad; para el presente anexo se tomó como ejemplo, el agua. Se observó que la forma de la sal de acuerdo con la invención, mostró una alta solubilidad en agua (arriba de 20mg/ml), mientras que la base libre del compuesto es soluble solamente arriba de 1mg/ml. Por lo tanto, se demuestra que estas propiedades no eran esperadas de acuerdo con las enseñanzas presentadas en el estado del arte previo.

solubilidad
Aparente

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, las objeciones por novedad y nivel inventivo que hizo su Despacho quedan subsanadas, ya que al realizar una comparación elemento por elemento de la invención con las

152
152

anterioridades citadas (D1 y D2), se puede concluir que las mismas no contienen todas las características técnicas reivindicadas en la presente solicitud.

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor de la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que los documentos citados por su Despacho no son anterioridades válidas para que se afecten dichos requisitos.

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

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por tres (3) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Curva DVS.

Bogotá,

Señora Jefe,

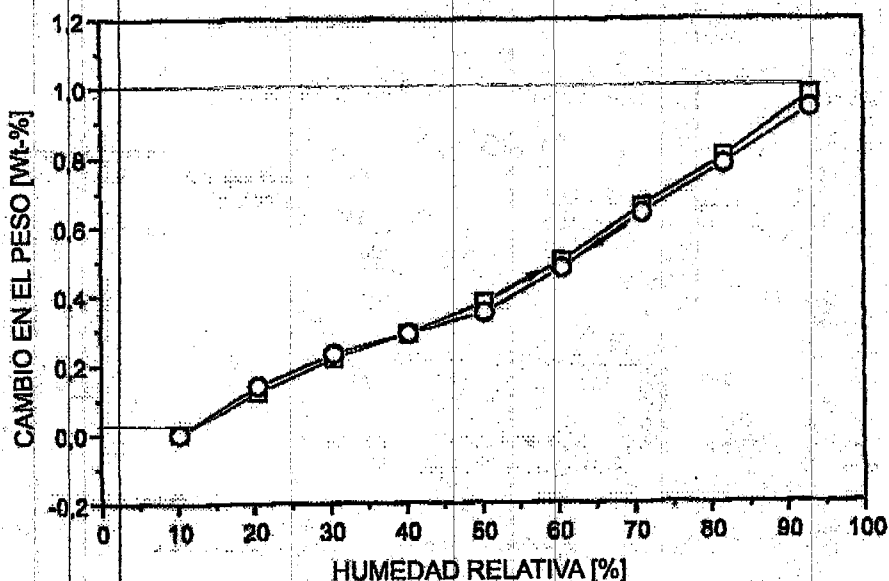


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-052-8
LMAILMAID-152241\WPC13736
No. M-2009-152241\LMA

CURVA DVS

Para estudiar el comportamiento higroscópico del monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona en su forma cristalina semihidratada se registraron isotermas de sorción en un monitor CISORP de sorción de agua de C.I. Electronics Ltd. Se llevaron a cabo isotermas de adsorción y desorción a 25°C con 10% h.r. con intervalos desde 10% h.r. hasta 90% h.r. A 90% h.r. las muestras fueron guardadas por 24 horas mientras se monitoreaba el peso.



Conclusiones

La monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona en su forma cristalina semihidratada es capaz de elevarse o perder hasta el 1% de agua en el rango de 10 a 90% h.r. Sin embargo, no se indujo ningún cambio en la celda del cristal por la migración de agua hacia adentro o afuera de los cristales, indicando que las moléculas de agua están débilmente enlazadas a la celda del cristal y que ellas son de fácil acceso desde la parte externa de los cristales.

Donde se demuestra que no cambia?

Falta comparación con el compuesto base semihidratado

154154



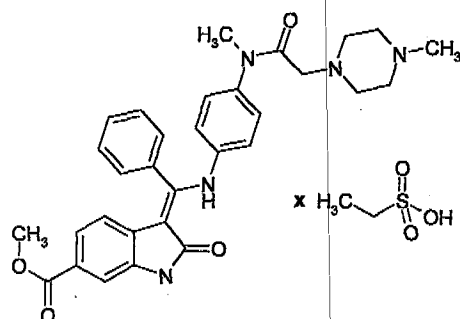
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE:	
	☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE	
	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	
	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	
3	REPRESENTANTE O APODERADO	
	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	
	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929	
4	Número de expediente: 05.017.115	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

REIVINDICACIONES

1. Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de fórmula I



Formula I

2. Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona conforme a la reivindicación 1, en forma cristalina, caracterizado:

(i) por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 305 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (determinado a través DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calentamiento: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

(ii) porque en el diagrama por rayos X del polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 5,43 \text{ \AA}$, $5,08 \text{ \AA}$, $4,71 \text{ \AA}$, $4,50 \text{ \AA}$ y $4,43 \text{ \AA}$ con una intensidad superior al 40%.

(iii) por una celda unitaria determinada mediante mediciones difractométricas de polvo de rayos X, con las siguientes dimensiones:

$$a = 16,332 \text{ \AA}$$

$$b = 19,199 \text{ \AA}$$

$$c = 11,503 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 95,27^{\circ}$$

$$\beta = 90,13^{\circ}$$

$$\gamma = 110,83^{\circ} \text{ y}$$

$$V = 3354,4 \text{ \AA}^3; \text{ y}$$

(iv) porque el monocristal se caracteriza de la siguiente forma:

Grupo espacial	$P\bar{1}$ (#2)
Densidad (calculada)	$2,605 \text{ g/ cm}^3$
Contenido de la celda	2 moléculas con distinta

	conformación
	2 x EtSO ₄
	1 x H ₂ O

3. Monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona conforme a la
- 5 reivindicación 2, caracterizado porque se presenta en forma de semihidrato.

LMAILMAID-152240WPC13736

ANALYTICAL
APPLICATION NOTE

323

SINGLE CRYSTAL DIFFRACTION

Single crystal x-ray diffraction, commonly referred to as x-ray crystallography, is an analytical technique in which x-ray methods are employed to determine with certainty the actual arrangement of atoms within a crystalline specimen. The science of x-ray crystallography originated in 1912 with the discovery by Laue that crystals diffract x-rays. Since that time, single crystal x-ray diffraction has developed into the most powerful method known for obtaining the atomic arrangement in the solid state.

X-ray crystallographic structure determination can be applied to a wide range of sizes of structures, from very small molecules and simple salts, to complex minerals, synthetically prepared inorganic and organometallic complexes, natural

products and to biological macromolecules such as proteins and even viruses.

The precise knowledge of the molecular geometry is becoming increasingly important in nearly all fields of chemical and biological research. The three-dimensional atomic coordinates obtained from crystallographic studies, available in comprehensive crystallographic databases such as the Protein Data Bank and the Cambridge Structural Database, are often the starting point for most molecular modeling, drug design and molecular orbital calculations. Indeed, many of most significant advances in structural chemistry and structural biology are based upon results obtained from x-ray crystallographic analyses.

Dr. Charles F. Campana
Bruker AXS Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison WI



The results of x-ray crystallographic analyses are complementary to other commonly used solid-state techniques, such as x-ray powder diffraction, solid-state NMR, EPR, FTIR and Raman spectroscopy, and neutron diffraction. Chemists also routinely use such techniques as nuclear magnetic resonance, infrared and ultraviolet spectroscopy, mass spectrometry, x-ray fluorescence, and elemental analysis for the identification and characterization of compounds prepared and isolated in their laboratories. The experimental data obtained from these techniques may, after suitable analysis and interpretation, yield important information concerning the composition and structure of the compound. However, such information is often incomplete, fragmentary and ambiguous. There are many classes of chemical compounds such as natural products, organometallic complexes, inorganic salts, metal cluster systems, organic and inorganic reaction products for which the structure cannot be deduced even with all of the other methods combined. X-ray crystallography is uniquely capable of unambiguously determining the complete three-dimensional molecular structures (including the absolute stereochemistry) of chemical substances. Modern x-ray crystallographic data is often of sufficiently good quality to permit routine location and refinement of solvent molecules and hydrogen atoms.

A significant reason for the increased use of x-ray crystallographic methods is due to the remarkable improvements in instrument performance achieved through the introduction of two-dimensional detectors, especially CCD systems. The improvements in x-ray crystallographic instrumentation, along with associated advances in computer hardware and software have also resulted in enormous progress in efficiency and productivity. Crystal screening and identification tasks may now be performed in a matter of minutes, while analytical crystal structures may be completed in less than one hour and publication-quality structures are typically done in 3 to 13 hours, depending upon the size of the specimen. Crystallographic calculations that once required overnight execution on a main-frame computer are now easily carried out on a notebook computer. A single instrument may now be used to carry to screen and identify many thousands of samples and to determine several hundred structures per year, dramatically reducing the cost per structure.

X-ray crystallography, once regarded as an expensive and time-consuming technique used only by specialists, continues to gain new users in all branches

of chemistry and biochemistry. Modern commercial instruments feature easy-to-use graphical user interfaces and automated crystallographic routines that allow routine crystal structure analyses to be carried out quickly and easily by users with only minimal training in x-ray crystallography. The high throughput and low operating costs of modern single-crystal instruments and their ease-of-use now make them suitable for use in synthetic laboratories as routine analytical tools.

The improvements in speed of data collection and data quality offered by new instrument technology has also extended the use of x-ray crystallography to a further level. Charge-density studies, which were previously limited to very small molecules due to long data collection times (often 3 to 6 months on conventional instruments), may now be carried out in less than one week on much larger molecules. At this level, it becomes possible not only to determine with very high positional accuracy the three dimensional positions of atoms in molecules and hence their bond lengths and angles, but also a measure of bond strength, atomic charges, dipole moments and the electrostatic potential. All of these properties are extremely important in predicting the chemical behavior of molecules. (Figure 1).

The range of materials which may be studied by x-ray crystallography has recently been extended by the availability of higher flux x-ray sources (e.g., rotating anode generators, x-ray mirror optics, synchrotron

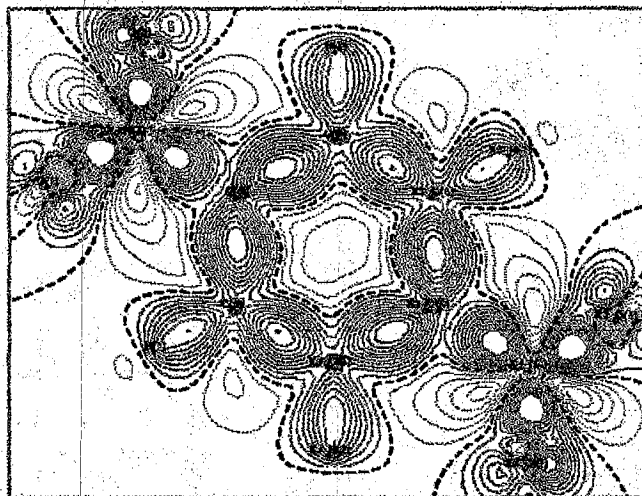


Figure 1. Electron density difference map for p-dinitrobenzene obtained by subtracting the pro-molecule electron density from the total electron density.

beam lines) and more sensitive x-ray detectors (e.g., image plates and CCD detectors), by the use of high speed computers with large amounts of mass storage and, the development of new algorithms for solving and refining large and problematic structures (e.g., twinned specimens, incommensurate structures). These advances, coupled with progress in the related fields of crystal growth, cryo-crystallography, and crystal mounting techniques now permit x-ray structure determinations to be carried out on very small specimens (minimum dimensions of a few microns), on materials with very large unit cells (maximum axis length 400Å) and on materials which are liquids at room temperature or which undergo solid-state phase changes.

Fundamentals

A perfect crystalline solid (single crystal) is made up of a large number of identical molecules which are arranged in a precisely regular way repeated in all directions to give a highly ordered structure. The basic building block (or motif) in a crystal is the unit cell. A crystal is made up of millions of identical unit cells arranged in a three-dimensional crystal lattice. Each crystalline substance has a unique set of lattice constants ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) which define the size and shape of the unit cell (Figure 2).

Based upon the lattice constants and the symmetry that the unit cells possess, the substance may be classified

into one of seven crystal systems (i.e., triclinic, monoclinic, orthorhombic, tetragonal, cubic, trigonal or hexagonal). Finally, each substance may be further classified as belonging to one of 230 three-dimensional space groups. The lattice constants, crystal system, and space group are important physical constants for crystalline substances and may be used in conjunction with other physical measurements (e.g., density, conductivity, hardness) to explain the properties of solid-state materials.

When a beam of parallel monochromatic x-rays of approximately 1Å wavelength strikes a single crystal, the crystal acts as a three-dimensional diffraction grating and produces an x-ray diffraction pattern (Figure 3). This diffraction consists of a three-dimensional array of reflections that satisfy the conditions of Bragg's law:

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

where n is a small integer giving the order of diffraction, λ is the wavelength of the incident x-rays, d is the distance between a set of parallel lattice planes, and θ is the angle between the incident x-ray beam and the atomic lattice plane in the crystal (Figure 4). The diffraction pattern for a typical organic compound with 20 non-hydrogen atoms contains approximately 2,000 unique reflections. The spatial arrangement of the reflections in an x-ray diffraction pattern bears a reciprocal relationship to the

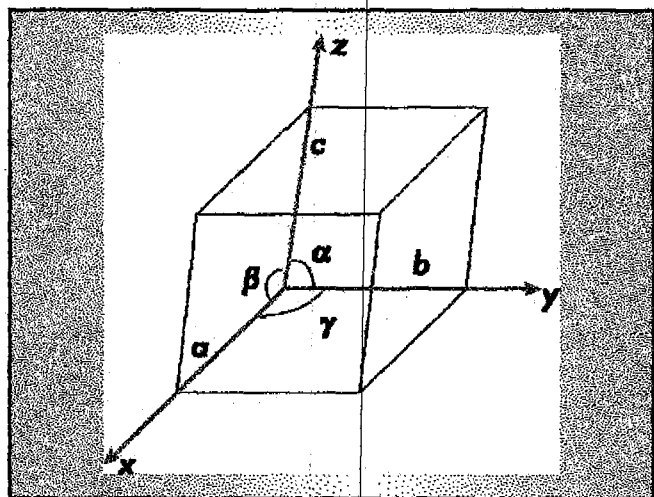


Figure 2. Unit-cell nomenclature: the reference axes x, y, z are right-handed, the length of the unit-cell edge parallel to each reference axis is a, b, c , respectively. And the interaxial angles are α, β, γ , respectively.

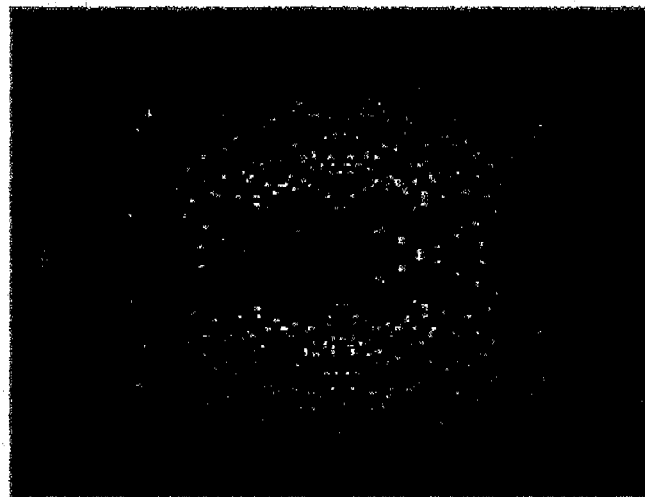


Figure 3. An example of an x-ray diffraction pattern (one-minute rotation image) produced by a randomly oriented single crystal.

dimensions of the unit cell in the crystal. Each reflection may be assigned a set of indices (hkl) which indicate its location in the diffraction pattern or reciprocal space. The diffraction pattern in reciprocal space has a Fourier transform relationship to the electron density in the unit cell in real space.

Experimentally, the unit-cell parameters for a crystalline specimen may be determined from an analysis of the spatial arrangement of the reflections in its x-ray diffraction pattern. On modern instruments, the measurement of reflection positions and the subsequent calculation of unit cell parameters is an automatic process which is carried out in a few minutes as part of the specimen screening process. There are now several commercial databases (e.g., NIST) that contain unit cell, space group, chemical composition and bibliographic data on thousands of compounds for which X-ray structure determinations have been carried out. Experimental unit cell data obtained in the crystal screening process and chemical composition information for the sample being studied may be used to search the databases. If an exact match is found, the compound has been identified and further single-crystal analysis may be unnecessary.

The analysis of the positional information for reflections, often called geometric data collection, may be used to provide direct information concerning the size and shape of the cell. In combination with

density and elemental analysis measurements, it may also yield information concerning the cell contents; however, it does not reveal the actual locations of the atoms within the unit cell.

The determination of the arrangement of atoms in the unit cell requires a very detailed analysis of the relative intensities of all unique reflections in the diffraction pattern. The precise measurement of the relative intensities of the reflection is termed intensity data collection. The collection of accurate intensity data requires a highly stable X-ray source, a precise mechanical goniometer for sample positioning and a very efficient counting system. An intensity data set consists of several thousand reflections indexed by h , k and l for which an integrated intensity $I(hkl)$ has been accurately measured.

The X-ray diffraction pattern consists of the superpositions of scattered waves of varying amplitude and phase. Each diffraction maximum or reflection has associated with it a structure factor $F(hkl)$ measured relative to the scattering by a single electron. The structure factor may be represented as a complex vector:

$$F(hkl) = A(hkl) + iB(hkl)$$

where $A(hkl)$ and $B(hkl)$ are the real and imaginary components of $F(hkl)$ (Figure 5). The magnitude or length of the vector $|F(hkl)|$ may then be represented as

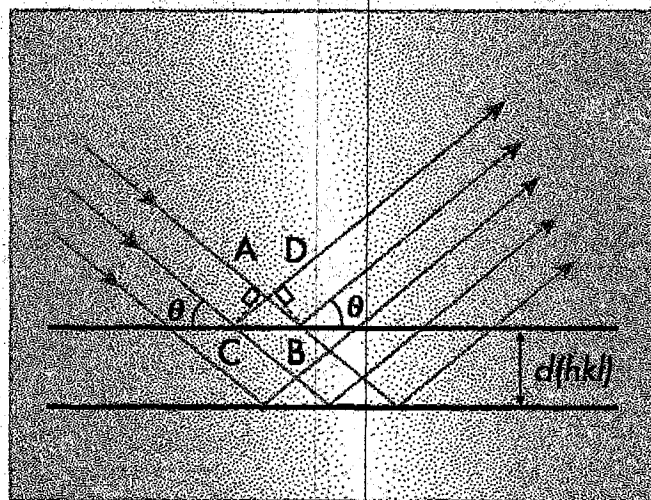


Figure 4. Diagrammatic representation of Bragg's Law showing the diffraction angle θ and the interplanar spacing $d(hkl)$. Two rays reflected from the same plane do not suffer any relative phase change or path difference ($AB = CD$).

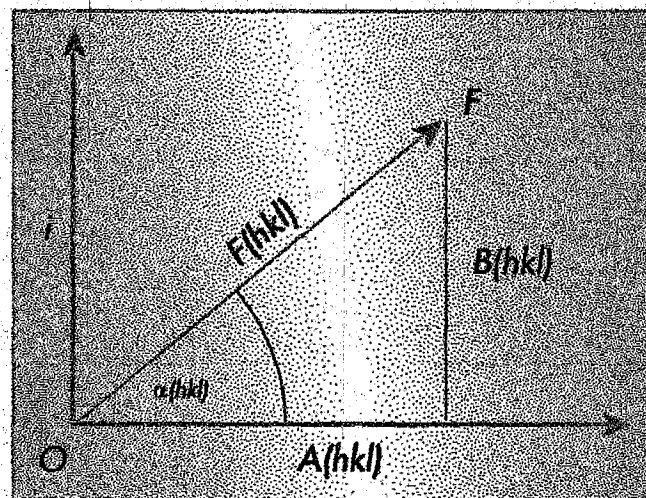


Figure 5. Structure factor $F(hkl)$ plotted on an Argand diagram. $\alpha(hkl)$ is the phase angle and the amplitude is represented by OF .

161
467

$$|F(hkl)| = \{[A(hkl) + iB(hkl)] \times [A(hkl) - iB(hkl)]\}^{1/2} \\ = [A(hkl)^2 + B(hkl)^2]^{1/2}$$

Alternatively, $F(hkl)$ may be expressed as an exponential quantity:

$$F(hkl) = |F(hkl)| \exp[i\alpha(hkl)]$$

where $|F(hkl)|$ is the amplitude of the scattered wave and $\alpha(hkl)$ is its phase angle. From Figure 5 it may be seen that

$$A(hkl) = |F(hkl)| \cos \alpha(hkl)$$

and

$$B(hkl) = |F(hkl)| \sin \alpha(hkl)$$

and that

$$\tan \alpha(hkl) = |B(hkl)| / |A(hkl)|$$

$|F(hkl)|$ may be calculated directly from the measured intensity $I(hkl)$ for a reflection, since

$$I(hkl) = K|F(hkl)|^2$$

where K is a constant. However, the phase angle $\alpha(hkl)$ cannot be measured experimentally and must therefore be obtained indirectly through a variety of numerical techniques.

The central problem in the solution of a crystal structure is the assignment of phase angles to each reflection in the data set. The solution of the phase problem is considerably simplified for crystals that possess crystallographic centers of symmetry, since, to a first approximation, the imaginary components $B(hkl)$ are zero for centrosymmetric space groups and the phase angles are therefore restricted to values of 0° or 180° . A structure is considered solved when a set of phase angles has been found that allows the atoms to be located and the experimental diffraction pattern to be matched to the calculated diffraction pattern.

Since the electron density in a crystal varies continuously and periodically in three-dimensional space, the electron density $\rho(xyz)$ at a point with fractional coordinates x, y, z in a unit cell of volume V may be expressed as a three-dimensional Fourier series:

$$\rho(xyz) = V \sum_h \sum_k \sum_l |F(hkl)| \cos[2\pi(hx + ky + lz) - \alpha(hkl)]$$

If both the amplitude $|F(hkl)|$ and the phase $\alpha(hkl)$ of each reflection are known, the electron density within the unit cell of the crystal can be calculated directly. On the other hand, if the positions of the atoms in the unit cell are known, both the structure factor and the phase for each reflection may be calculated from the structure factor equation:

$$F(hkl) = \sum_j f_j \exp[2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)]$$

where f_j is the atomic scattering factor for the atom j and x_j, y_j, z_j are its fractional coordinates. In an actual structure determination both forms of the Fourier transform equations are utilized to arrive at a model structure from which the observed diffraction pattern can be reproduced.

Instrumentation

The basic hardware components of typical automated single-crystal X-ray diffractometer system include:

- an X-ray source consisting of a high-stability X-ray generator, a copper or molybdenum target X-ray tube, a tube shield with associated shutters, attenuators and safety interlocks, a monochromator or X-ray mirror system, and an incident-beam collimator;
- a three- or four-circle goniometer system that allows the specimen to be precisely oriented in any position while remaining in the X-ray beam;
- a video camera or microscope for aligning the specimen and indexing crystal faces;
- a CCD-based two-dimensional X-ray detector system;
- a low-temperature attachment for cooling the specimen during data collection;
- a microprocessor-based interface module that receives commands from a host computer and carries out all real-time instrument control functions to drive goniometer motors, monitor the detector system, open and close the shutter and monitor collision sensors and safety interlocks;
- a host computer with a large hard disk mass storage device, a video monitor and keyboard, and diffractometer control programs to control the data collection strategy and to send commands to the microprocessor.

Structure determination calculations may be carried out on the computer used for data collection or they may be performed on a second computer linked to the diffractometer system. A large variety of hardware configurations are available, depending upon the requirements of the individual laboratory.

The most critical mechanical component in an X-ray diffractometer system is the goniometer assembly, which must be capable of keeping the specimen centered in the incident X-ray beam while at the same time changing its orientation in order to collect many thousands of frames of data in reciprocal space. The most commonly used type of goniometer is illustrated in Figures 6 and 7.

The most important and most expensive component of any modern single-crystal diffractometer system is its detector system. Most new instruments purchased since 1994 use a detector system based upon CCD (charge-coupled device) technology (Figure 8). These detectors include a square CCD-microprocessor chip with physical dimensions ranging from 24mm (1K chip) to 61 mm (4K chip) on each side. Each of these CCD chips contains from 1024x1024 (1K chip) to 4096x4096 (4K chip) independent pixels. The CCD chip is usually bonded to a fiber-optics taper to increase the effective size to 61mm on a side (Mo target chemical crystallography systems) or 90mm on a side (Cu target protein crystallography systems). The front end of the fiber-optics taper is attached to a phosphor, optimized for either Mo or Cu radiation, to convert X-ray photons to visible wavelength photons

which can be transmitted to the CCD chip by the fiber-optics bundle. In order to reduce background noise and improve counting statistics, the CCD chip must be cooled to about -45°C using Peltier cooling methods. Typical CCD detector systems have counting efficiencies ranging from 10 to 90 electrons per X-ray photon.

Experimental Procedure

The first step in a crystal structure analysis is concerned with the selection and mounting of a suitable specimen. Ideally, a crystal whose structure is to be determined must be a single crystal of 0.1 mm to 0.5 mm size, not cracked and not twinned. The techniques required to obtain such crystals vary considerably depending upon the types of compounds to be analyzed. Stable crystals of typical organic, organometallic or coordination complexes can usually be grown by slow recrystallization from common solvents. Other types of compounds may require the use of sublimation, zone refinement, solvent diffusion, low-temperature and/or inert-atmosphere techniques in order to isolate suitable specimens.

- Once a suitable specimen has been selected, it is glued or otherwise securely attached to a goniometer head (sample holder) in an arbitrary orientation.
- The goniometer head is then placed on the base of the goniometer assembly and the crystal is optically aligned in the center of the incident X-ray

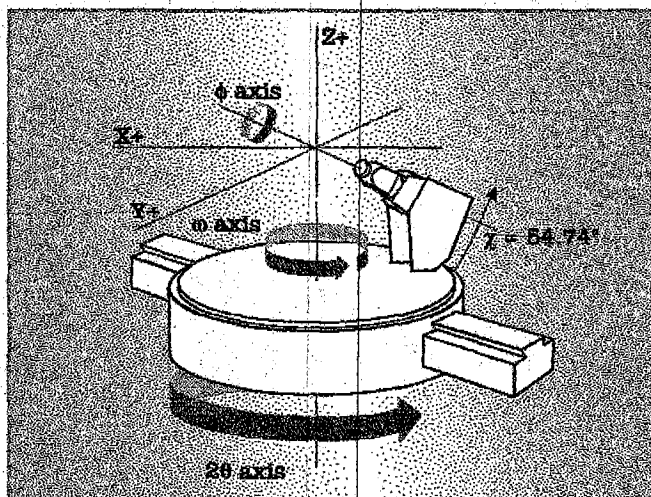


Figure 6. Diagram of axes for a three-circle goniometer (χ is fixed at 54.75°)

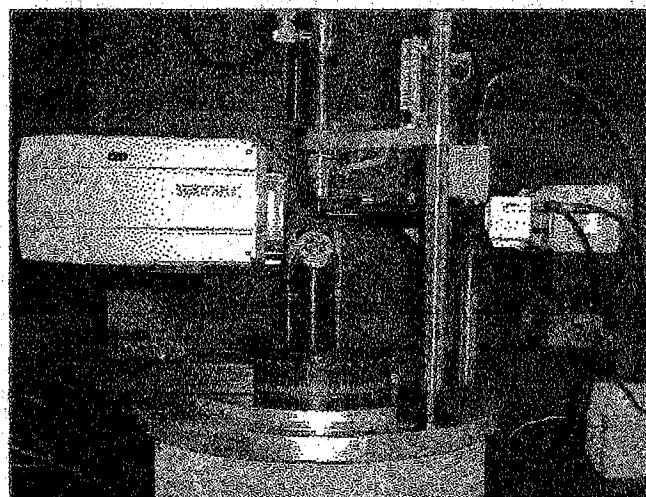


Figure 7. A commercial CCD-based single-crystal X-ray diffractometer system (courtesy of Bruker AXS Inc.)

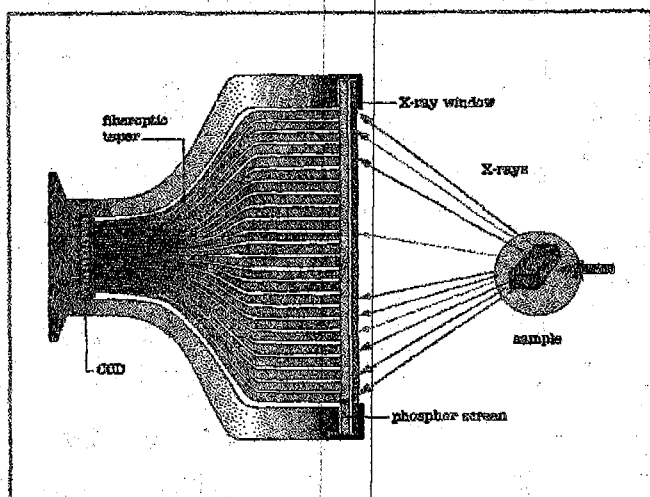


Figure 8. Diagram of a typical CCD detector used for X-ray diffraction.

beam using a video camera or microscope. The orthogonal X, Y, and Z translations on the goniometer head are adjusted until the specimen is centered on the cross hairs for all crystal orientations.

- A preliminary rotational image is then collected for one minute with the CCD detector to screen the specimen for analysis and to select suitable parameter values for subsequent steps.
- In order to determine the unit cell, a preliminary set of frames is measured using an automatic routine. For example, three sets of frames are collected in different parts of reciprocal space.
- These frames are then processed to locate spots on individual frames and to then determine the centers of reflections.
- An auto-indexing routine selects the appropriate reduced primitive unit cell and calculates the corresponding orientation matrix and lattice constants.
- This preliminary unit cell is then refined using a non-linear least-squares algorithm and converted automatically to the appropriate crystal system and Bravais lattice. This new cell is refined by the non-linear least-squares algorithm to yield an accurate orientation matrix which may be used to index crystal faces and to carry out integration calculations after intensity data collection.

After the above geometric data collection steps have been completed and an accurate orientation matrix has been calculated, intensity data collection is

carried out. Typically, a sphere or hemisphere of data is collected using a narrow-frame scan method in which several sets of frames (runs) are collected by scanning in 0.1° to 0.3° increments in the ω and/or ϕ angle, while keeping all other instrument angles constant. There are options to limit data to a unique set of reflections, thereby reducing data collection times for high-symmetry crystal systems. Each two-dimensional frame is a two-dimensional array of independent pixels, each of which has an almost infinite dynamic range for sensitivity. Even though, the microprocessor chip in the CCD camera contains from 1024×1024 (1K) to 4096×4096 (4K) independent pixels, the software usually reads the data out in 'binned' mode as 512×512 or 1024×1024 frames. A typical data collection for such an instrument would place the detector at a distance of 5 cm from the crystal and a detector swing angle (2θ angle) of 28° , giving complete data to $2\theta \leq 55^\circ$ for molybdenum radiation. A complete data set may require anywhere from a few hours to overnight depending upon the size of the specimen and its diffracting power. Typical exposure times of 10 to 30 seconds per frame for a hemisphere of data require from 6 to 13 hours of total data collection time.

When the complete set of frames has been collected for a given specimen, the entire data set must be processed to obtain accurate integrated intensities for individual reflections. This process includes corrections for instrumental factors, polarization effects, X-ray absorption and possibly crystal decomposition. The integration process reduced the raw frame data, which require from 500 to 2000 megabytes of disk storage to a small set of individual integrated intensities for individual reflections. The final unit-cell constants are calculated from the centroids of many thousands of reflections selected from the entire data set and typically have relative errors of less than $1/10,000$.

Once the structure amplitudes are known, the phase problem must be solved to find a self-consistent set of phases that can be combined with the structure factor amplitudes to obtain the electron density and thereby determine the structure of the crystal. A number of crystallographic techniques exist for obtaining the phases of diffracted waves; the most widely utilized approaches to the solution of phase problem involve the use of either vector methods based on $|F(hkl)|^2$ or direct or statistical methods. Typically, the solution to the structure yields only a partial or approximate model, which must be improved by successive applications of Fourier-transform methods before the complete structure has been determined.

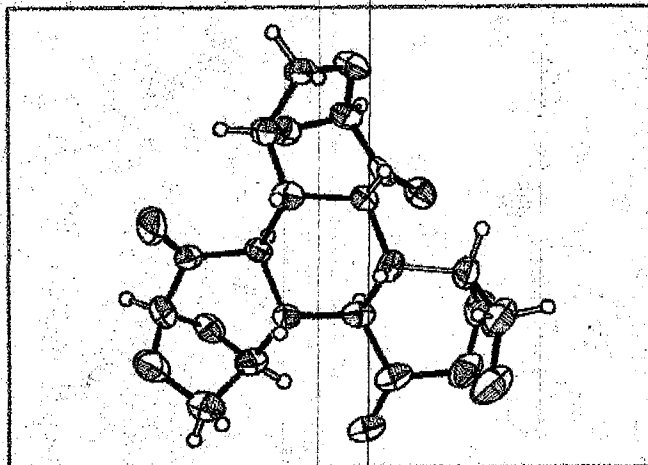


Figure 9. Thermal ellipsoid plot of the final structure of an organic compound ($C_{18}H_{18}O_9$).

After the entire molecular structure has been determined, the approximate positions of the atoms are refined by nonlinear least-squares techniques to give the best fit between the calculated and observed intensity data for the specimen. The refinement process yields very accurate values for atomic positions from which bond lengths, bond angles and other structural parameters may be calculated. Finally, upon completion of the X-ray diffraction analysis, the structure of the molecule or crystal lattice must be displayed or plotted (Figures 9 and 10).

Bibliography

Clegg W 1998 *Crystal Structure Determination*. Oxford University Press, Oxford

Giacovazzo C, Monaco H L, Viterbo D, Scordari F, Gilli G, Zanotti G, Catti M 1992 *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press, Oxford
Glusker J P, Lewis M, Rossi M 1994 *Crystal Structure*

BRUKER AXS INC.

5465 EAST CHERYL PARKWAY
MADISON, WI 53711-5373
USA

TEL (+1) (800) 234-XRAY
TEL (+1) (608) 276-3000
FAX (+1) (608) 276-3006
<http://www.bruker-axs.com>
E-mail: info@bruker-axs.com

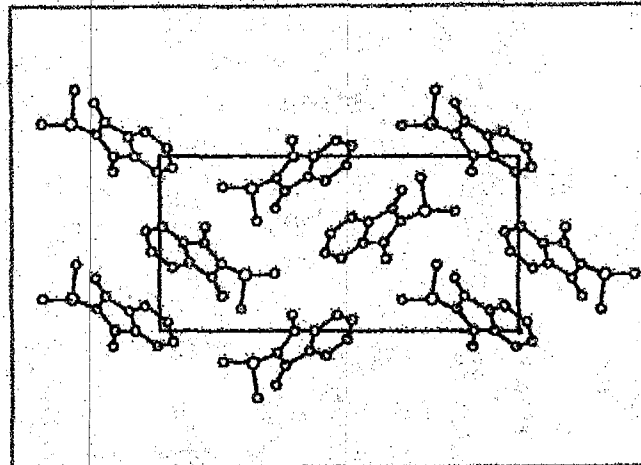


Figure 10. Unit-cell diagram showing the arrangement of molecules within the cell.

Analysis for Chemists and Biologists. VCH Publishers, New York

Glusker J P, Trueblood, K N 1985 *Crystal Structure Analysis: A Primer*. 2nd ed. Oxford University Press, New York

International Tables for Crystallography. 1983. D.Reidel Publishing Company, Boston

Ladd M F C, Palmer R A 1977 *Structure Determination by X-Ray Crystallography*. Plenum, New York

Luger P 1980. *Modern X-Ray Analysis on Single Crystals*. DeGruyter, New York

Stout G H, Jensen L H 1989 *X-Ray Structure Determination; A Practical Guide*. 2nd ed. John Wiley & Sons, New York

BRUKER AXS GmbH

D-76181 KARLSRUHE
GERMANY

TEL (+49) (721) 595-2888
FAX (+49) (721) 595-4587
<http://www.bruker-axs.de>
E-mail: info@bruker-axs.de

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 13/11/2009

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	05 17115
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	12864
	Folios	015

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 73 a 84
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 85 y 86
Folios: 155 y 156 Memorial de 17/06/2009
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP03/007822
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	23/02/2005
Publicación. Internacional:	WO04/013099
Fecha Pub. Internacional:	12/02/2004
Fecha Inicio Fase Nacional:	24/02/2005
Fecha Sol. Nacional:	23/02/2005
- 1.4. Prioridad: DE102 33 500.1 de 24/07/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 148 a 156 Memorial de 17/06/2009

2. Objeto de la invención

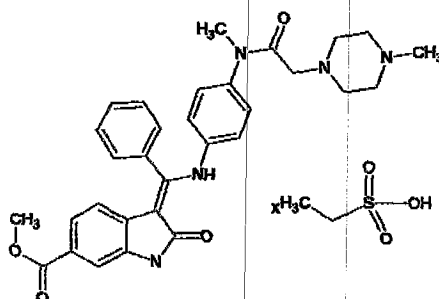
Título de la solicitud

17 3 2 10
H

Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona y su utilización como medicamento

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de fórmula (I):



Reivindicación 2: Se reivindica el monoetanosulfonato de de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de fórmula (I), en forma cristalina, caracterizado porque:

- i) Presenta un punto de fusión $T_{p.f} = 305 \pm 5^\circ\text{C}$ determinado a través de DSC, evaluación a través de pico máximo, tasa de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{min}$.
- ii) El diagrama de difracción de rayos X en polvo que presenta los siguientes valores característicos $d=5,43\text{\AA}$; $5,08\text{\AA}$; $4,71\text{\AA}$; $4,50\text{\AA}$ y $4,43\text{\AA}$ con una intensidad superior al 40%
- iii) Presenta una unidad de celda difractométrica de polvo de rayos X con las siguientes dimensiones:
 $a= 16,332 \text{ \AA}$
 $b= 19,199 \text{ \AA}$
 $c= 11,503 \text{ \AA}$
 $\alpha= 95,27^\circ$
 $\beta= 90,13^\circ$
 $\gamma= 110,83^\circ$ y
 $V= 3354,4 \text{ \AA}^3$
- iv) El monocristal se caracteriza de la siguiente forma:

Grupo espacial Pi (#2)

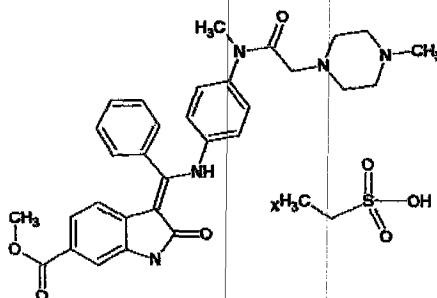
Densidad (calculada) $2,605\text{g}/\text{cm}^3$

Contenido de la celda 2 moléculas con distinta conformación $2x\text{EtSO}_4$ $1x\text{H}_2\text{O}$

Reivindicación 3: Se reivindica el monoetanosulfonato cristalino de de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona conforme a la reivindicación 2 caracterizado porque se presenta en forma de semihidrato.

Sustento Descriptivo

El objeto del invento es el compuesto: monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de la fórmula (I) y su utilización en un medicamento.



Si bien es cierto existen compuestos relacionados con la sal de monoetanosulfonato que han sido revelados por el estado de la técnica, no todos presentan ciertas cualidades fisicoquímicas que son de interés y que redundan en la estabilidad y en la eficacia de la sustancia cuando se somete a diversas condiciones medioambientales. De igual manera, es de principal importancia la solubilidad del principio activo en disolventes fisiológicamente tolerables, por esta razón el objetivo del invento es poner a disposición un principio activo medicamentoso que se caracterice no sólo por una elevada eficacia farmacológica sino por el cumplimiento de las exigencias fisicoquímicas indicadas.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/404// A 61 P³⁵/04** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Como se indicó en la oportunidad jurídica, la definición por parámetros fisicoquímicos —valores de propiedades mensurables— mediante el uso de técnicas que aportan información sobre la configuración del estado sólido no es absoluta, porque siempre genera un resultado con referencia a un patrón, el cual, debe encontrarse completamente elucidado en términos de sus características estructurales tanto en su forma molecular como en su estado cristalino.

A partir de los valores de intensidad de los haces difractados medidos por la técnica de DRX en polvo no es posible elucidar el nivel molecular que da origen a la estructura de la celdilla unidad y al hábito cristalino y mediante la técnica de DRX en monocristal se aporta información relacionada con la estructura molecular del compuesto, sin embargo, su combinación con otras técnicas es lo que permite una caracterización en términos absolutos de las estructuras cristalinas, por lo que con la referencia que aporta el señor solicitante mediante el nuevo capítulo reivindicatorio no se esclarecen todas las características de origen del compuesto de interés que presenta esta configuración cristalina.

Como se ha venido señalando, en el campo de la analítica y de la espectroscopía existen diversas técnicas que permiten una total elucidación de las características moleculares y sólo acoplando varias técnicas se llega a identificar con un grado muy

alto de precisión tanto el origen primigenio del estado cristalino como su huella digital en el estado sólido¹.

Ahora bien, con base en las dimensiones de la unidad de celda señaladas por el señor solicitante en los dos capítulos reivindicatorios es posible definir tanto el tamaño como la forma de la unidad de celda y es posible clasificar en uno de los siete sistemas cristalinos la configuración del Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, sin embargo, esta información no aparece dentro del sustento descriptivo que acompaña el capítulo reivindicatorio de la solicitud.

En consecuencia, existe falta de sustento técnico para la definición de la materia dado que es posible que dos compuestos estructuralmente diferentes generen la misma serie de datos en DRX. Por tal motivo, en el caso de los polimorfos es necesaria una caracterización absoluta en términos de la configuración química y de la estructura en el estado sólido porque sólo de esta manera se podrá correlacionar la estructura de la celdilla unidad y del hábito cristalino, con las características estructurales de la molécula que origina un ordenamiento determinado en el estado sólido, situación que aún no supera el capítulo reivindicatorio allegado con motivo del requerimiento de fondo No. 267 de 13/02/2009.

4. 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: 24/07/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2387013	"6-position substituted indolinones, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions"	19/04/2001
D2	WO01/27080	"Production of 5-substituted indolinones and use thereof as medicaments"	19/04/2001

Anterioridades D1 y D2 en los Folios 97 a 130

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

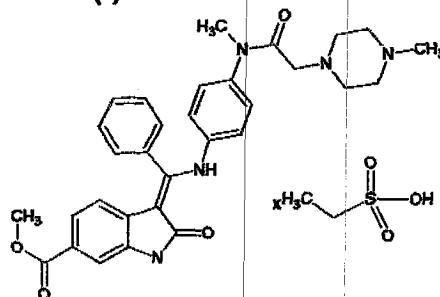
5.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

¹ The results of x-ray crystallographic analyses are complementary to other commonly used solid-state techniques, such as x-ray powder diffraction, solid state NMR, EPR, FT-IR and Raman spectroscopy, and neutron diffraction. Chemists also routinely use such techniques as nuclear magnetic resonance, infrared and ultraviolet spectroscopy, mass spectrometry, x-ray fluorescence, and elemental analysis for the identification and characterization of compounds prepared and isolated in their laboratories. The experimental data obtained from these techniques may, after suitable analysis and interpretation, yield important information concerning the composition and structure of the compound. However, such information is often incomplete, fragmentary and ambiguous. There are many classes of chemical compounds such as natural products, organometallic complexes, inorganic salts, metal cluster systems, organic and inorganic reaction products for which the structure cannot be deduced even with all of the other methods combined.

La novedad del objeto se evaluó mediante el análisis de identidad técnica entre los elementos característicos del compuesto reivindicado y las anticipaciones cercanas a la invención.

• Se reivindica:

- 1) Se reivindica monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonyl-2-indolinona de fórmula (I):



- 2) Se reivindica el monoetanosulfonato de de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonyl-2-indolinona de fórmula (I), en forma cristalina, caracterizado porque:

i) Presenta un punto de fusión $T_{p.f} = 305 \pm 5^\circ\text{C}$ determinado a través de DSC, evaluación a través de pico máximo, tasa de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

ii) El diagrama de difracción de rayos X en polvo que presenta los siguientes valores característicos $d=5,43\text{\AA}$; $5,08\text{\AA}$; $4,71\text{\AA}$; $4,50\text{\AA}$ y $4,43\text{\AA}$ con una intensidad superior al 40%

iii) Presenta una unidad de celda difractométrica de polvo de rayos X con las siguientes dimensiones:

$a = 16,332 \text{\AA}$

$b = 19,199 \text{\AA}$

$c = 11,503 \text{\AA}$

$\alpha = 95,27^\circ$

$\beta = 90,13^\circ$

$\gamma = 110,83^\circ$ y

$V = 3354,4 \text{\AA}^3$

iv) El monocristal se caracteriza de la siguiente forma:

Grupo espacial Pi (#2)

Densidad (calculada) $2,605\text{g}/\text{cm}^3$

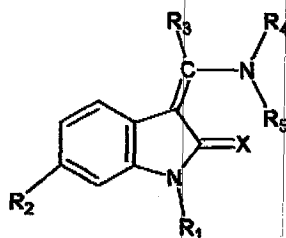
Contenido de la celda 2 moléculas con distinta conformación $2x\text{EtSO}_4$ $1x\text{H}_2\text{O}$

v) Se presenta en forma de semihidrato

• El estado del arte previo a la invención presenta el siguiente documento:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela compuestos de la fórmula (I):



Para los cuales:

R_1 es H

R_2 es un grupo carboxi o una cadena tipo alcoxi C_{1-6} -carbonilo

R_3 es un grupo fenilo

R_4 es un grupo fenilo sustituido por un grupo R_5

R_5 es un grupo de fórmula $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$ (ver fórmula IV)

R_{12} es un grupo alquilo C_{1-4}

p es un número desde 0 hasta 3

R_{13} asume las connotaciones de R_7

R_7 es un grupo cicloalquilo donde los grupos metileno de las posiciones 4 a 6 son reemplazados por grupos $-NH$ y cada átomo de hidrógeno de los grupos NH puede reemplazarse por un grupo alquilo C_{1-3}

R_5 es H

X es un átomo de O

Al realizar el análisis elemento por elemento del contenido de la cláusula 1 en virtud de las enseñanzas del documento D1, es posible concluir que tanto el compuesto reivindicado como sus sales fueron reveladas con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud tal y como se entiende de la lectura del folio 98 del ejemplo 52.

3-Z-[1-(4-(N-(piperazinil-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

Y en el folio 117 de D1 se indica que los compuestos pueden formar diferentes sales de adición.

Por otra parte, la formación de sales de metil-sulfato, metil-sulfonato y edisilato (1,2-etanodisulfonato) – según la carga de la base ² - ha sido aprobada por la FDA con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud en estudio, y su aprobación tiene relación estrecha con la necesidad de mejorar la solubilidad de los compuestos farmacéuticos³.

5.2 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales del compuesto definido en el pliego reivindicatorio, tal y

² 2-Carb-24.3. Sulfates: The prefix terms used for sulfuric esters are 'O-sulfo-' and 'O-sulfonato-', for the groups $(HO)S(O)_2-$ and $(O-)S(O)_2-$ respectively, bonded to oxygen.

Nomenclature of Carbohydrates (Recommendations 1996).

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/2carb/24.html>

³ La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobadas por la FDA y disponibles en el mercado.

Gennaro R. Alfonso. Remington Farmacia Industrial. Tomo 2. 19ª Edición. Página 2234. 1998. (Ver folio 132)

como se ilustró en el aparte anterior y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado del arte.

- El estado del arte previo a la invención presenta el siguiente documento:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela en particular, las siguientes especies químicas:

3-Z-[1-(4-(N-(piperazinil-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxicarbonil-2-indolinona (Ver ejemplo 52 folio 98)

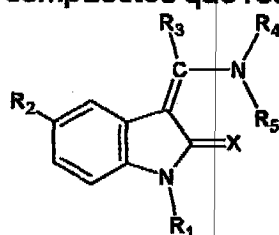
3-Z-[1-(4-(N-(2-piperazinil-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxicarbonil-2-indolinona (Ver ejemplo 73 folio 99)

3-Z-[1-(4-(N-(piperazinil-1-il-carbonilmetil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxicarbonil-2-indolinona (Ver ejemplo 82 folio 100)

3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazinil-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxicarbonil-2-indolinona (Ver ejemplo 171 folio 101)

Anterioridad D2:

La publicación D2 revela compuestos que responden a la estructura de la fórmula (I):



Para los cuales:

R_1 es H

R_2 es un grupo carboxi o una cadena tipo: alcoxi C_{1-6} -sulfonilo-, alquil C_{1-4} -aminosulfonil-

R_3 es un grupo fenilo

R_4 es un grupo fenilo sustituido por un grupo de fórmula (II): $-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b$

R_a es un grupo alquilo C_{1-4}

n es un número desde 0 hasta 3

R_b es un grupo cicloalquilo donde los grupos metileno de las posiciones 4 a 6 son reemplazados por grupos $-NH$ y cada átomo de hidrógeno de los grupos NH puede reemplazarse por un grupo alquilo C_{1-3}

R_5 es H

X es un átomo de O

La publicación hace referencia en particular, a las siguientes especies químicas:

3-Z-[1-(4-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metilen]-5-(fenil-aminosulfonil)-2-indolinona (ver ejemplo No. 149 folio 119)

3-Z-[1-(4-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(fenil-metilen)-5-(fenil-aminosufonil)-2-indolinona (ver ejemplo No. 172 folio 120)

3-Z-[1-(4-(N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metil-sulfonil-amino)-anilino)]-1-fenil-metilen]-5-(fenil-aminosufonil)-2-indolinona (ver ejemplo No. 198 folio 121)

3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino)-anilino)]-1-fenil-metilen]-5-(fenil-aminosufonil)-2-indolinona (ver ejemplo No. 209 folio 122)

Evaluación de Diferencias técnicas:

Al realizar la evaluación de nivel inventivo para el compuesto reivindicado fue posible establecer que sus elementos característicos químicos y funcionales fueron anticipados por las enseñanzas que revelan de manera independiente cada uno de los documentos D1 ó D2, tanto en su estructura como en su capacidad para formar sales.

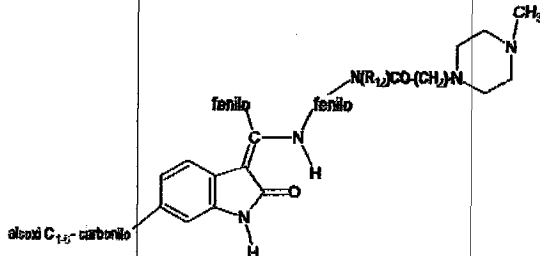
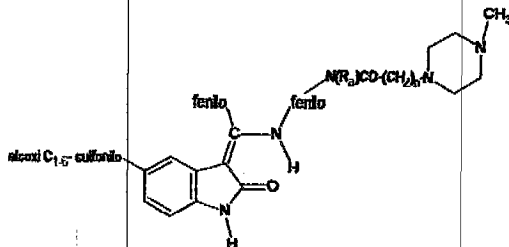
Las especies químicas relacionadas a continuación son cercanas al compuesto reivindicado y constituyen ejemplos específicos porque presentan el mismo núcleo de 2-indolinona y conservan la capacidad de formar sales.

En particular, el antecedente D1 en el folio 98 (ejemplo 52) revela la estructura: 3-Z-[1-(4-(N-(piperazinil-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxicarbonil-2-indolinona capaz de formar una sal o cualquier clase de derivado (ver folio 117)

Y el antecedente D2 en el folio 120 (ejemplo 172) revela el compuesto: 3-Z-[1-(4-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)]-1-(fenil-metilen]-5-(fenil-aminosufonil)-2-indolinona capaz de formar cualquier sal (ver folio 130).

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos.

	Fórmula Estructural	Cláusula 1	Cláusulas 2 a 5
Materia reivindicada		Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona	El monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona Tp.f = 305±5°C DRX polvo d = 5,43Å; 5,08Å; 4,71Å; 4,50Å y 4,43Å Dimensiones Unidad de celda difractiva DRX polvo: a= 16,332 Å b= 19,199 Å c= 11,503 Å α= 95,27° β= 90,13° γ= 110,83° y V= 3354,4 Å

				Semihidrato Grupo espacial P I (#2) Densidad <i>(calculada)</i> 2,605 g/cm ³ Contenido de la celda 2mic con distinta conformación 2xEtSO ₄ 1xH ₂ O
Antecedente D1		3-Z-[1-(4-(N-(piperazinil-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-etoxycarbonil-2-indolinona	Y sus sales	
Antecedente D2		3-Z-[1-(4-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino))-1-(fenil-metilen)-5-(fenil-aminosufonil)-2-indolinona	Y sus sales	

La diferencia entre el compuesto reclamado y la especie más cercana revelada en el antecedente **D1** estriba únicamente en que el grupo de la posición 6 es de tipo etoxycarbonilo, mientras que en el compuesto reivindicado es de tipo metoxycarbonilo.

Con relación a la especie química revelada por el antecedente **D2** la diferencia estriba en que la posición 5 se encuentra sustituida por un grupo 5-fenil-amino-sulfonilo o según la fórmula Markush puede ser de tipo alcoxiC₁₋₄-sulfonilo, mientras que el compuesto reivindicado presenta en la posición 6 la sustitución tipo alcoxiC₁-carbonilo.

Sin embargo, dichas diferencias no parecen conferir un efecto técnico inesperado por cuanto los compuestos farmacéuticos presentan la misma actividad como inhibidores de quinasas.

Por otra parte, en cuanto a las propiedades de estado sólido que presenta el señor solicitante para la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, en el evento que se encuentre presente en estado cristalino semihidratado (cláusulas 2 y 3), como es el caso del punto de fusión, las medidas de las intensidades de los haces difractados según la técnica de DRX en polvo, las dimensiones de la unidad de celda y los datos de densidad calculada y contenido de la celda así como el grupo espacial según a técnica de DRX en monocristal, es preciso señalar que si bien el estado del arte no presenta explícitamente dichas medidas, es evidente que una persona versada en la materia técnica con la intención de dilucidar las propiedades de estado sólido de las mismas dedicará su

tiempo y dinero a develarlas con el ánimo de conocer más sobre el comportamiento en el estado sólido de los compuestos del estado del arte.

Tal y como lo ha afirmado *McCrone* el resultado que se obtiene dependerá en exclusiva de la eficiencia con que se las busque, devele e identifique, no obstante, la medición de dichas propiedades no constituye un verdadero producto de la actividad inventiva del investigador, toda vez que son impredecibles para un investigador y corresponde a la cantidad de tiempo que se invierta para develarlas⁴.

Como se ha venido mencionando, el investigador no determina el diseño tridimensional a partir del establecimiento de unas condiciones fisicoquímicas y cinéticas, simplemente presenta una serie de ensayos experimentales y mediante pruebas de ensayo – error busca develar los posibles ordenamientos cristalinos que puede llegar a presentar una molécula conocida en el estado de la técnica.

No en vano se ha señalado que la predicción constituye una de las esencias claves de la ciencia, de una teoría científica o una hipótesis. Así, el éxito se mide por el acierto que tenga en la predicción de las condiciones fisicoquímicas que permiten obtener un producto y por el hecho de efectuar una determinación precisa de lo que ocurrirá bajo determinadas condiciones de temperatura, presión, cantidad y cualidades del solvente utilizado. En el caso del polimorfismo, el investigador establece estas condiciones con el fin de develar una de las tantas formas que pueda llegar a tener un compuesto, sin que por ello pueda asegurar que la molécula se ordenará de esta manera, ya que esto dependerá de la energía de la molécula y de su naturaleza fisicoquímica.

La obtención de un ordenamiento con unas dimensiones específicas de unidad de celda en uno de los sistemas cristalinos y con configuración cristalina semihidratada de una sal de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona no es producto del diseño lógico del investigador sino de la materialización de propiedades intrínsecas del compuesto.

Las investigaciones en cristalografía orientadas hacia el develamiento de estados polimórficos de compuestos orgánicos han concluido que no es posible predecir el diseño estructural de la forma cristalina, si bien se experimenta con unas condiciones fisicoquímicas derivadas de la clase de solvente utilizado, la temperatura y evidentemente las condiciones cinéticas y termodinámicas para develar un ordenamiento cristal, es decir, de las condiciones del proceso, en ningún momento se tiene certeza *a priori* de la obtención de un sistema cristalino en particular con características determinadas, tal es el caso del sistema que forma: Cúbico, Tetragonal, Hexagonal, Ortorómbico, Ortogonal, Monoclínico y Triclínico⁵.

⁴ *McCrone's Law 1965*. "Every compound has different polymorphic forms, and that, in general, the number of forms knows for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound".

⁵ *Angelo Gavezzotti 1994*. "Are crystals structures predictable? No.

In fact, the title question is a bit too straightforward and simple-minded; such broad terms as "crystal structure" and "prediction" need be defined in more detail. There are several levels of desirable *a priori* information on a solid; they will be described by posing a number of typical, more restricted questions, in order of increasing complexity. Organic substances only will be considered. It is assumed that it need not be explained to the reader why control or prediction of the structure of a solid, at a molecular level, is desirable; there are several self-evident justifications, on both theoretical and practical grounds, for striving to understand the basic factors that dictate the arrangement of molecules in space when they recognize each other at a short distance and eventually coagulate in a rigid configuration. While the present knowledge of intramolecular valence can be considered satisfactory, that of intermolecular "valence" is rudimentary, and the perspective of being able to design molecular solids with predetermined physical properties, which depend on structure, is appealing (an understatement) to applied chemists in the fields of pigments, pharmaceuticals, magnet, conductors, and photosensitive or optoelectronic materials. (Ver folio 131)

Por otra parte, el señor solicitante divulga la manera como logra develar la configuración cristalina de la sal monoetanosulfonato semihidratado sin que logre divulgar los eventos en los que se producen configuraciones no cristalinas. No obstante, reivindica en forma general en la cláusula 1 tanto las formas cristalinas como las amorfas sin que sustente la forma como devela la segunda configuración.

Del problema técnico objetivo y del Efecto técnico

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la modificación cristalina de un principio activo es importante para la reproducibilidad del contenido de principio activo en una forma de administración. En el caso del compuesto existía la necesidad de diseñar una modificación cristalina que no influyera en la variación del contenido de principio activo, ya que esto podría ir en detrimento de la eficacia reproducible del medicamento, dada la inestabilidad del compuesto por su capacidad para absorber agua y formar sustancias producto de la descomposición.

Al respecto es preciso indicar que si bien el señor solicitante aporta mediante anexos un estudio en el que se acredita el comportamiento no higroscópico de la sal cristalina semihidratada de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, no existe sustento para afirmar que las composiciones farmacéuticas que contiene esta sal presentan una mejor estabilidad y un incremento perceptible en solubilidad, es decir, en los términos que esbozó el solicitante en los folios 73 y 74 de la solicitud.

Como se indicó en la oportunidad jurídica anterior, los ensayos experimentales descritos por el solicitante dan cuenta de la medición de propiedades intrínsecas del compuesto, pero nunca con relación al comportamiento de los estados sólidos no cristalinos de la sal monoetanosulfonato del compuesto en un sistema de entrega farmacéutico, lo anterior, teniendo en cuenta que a partir de la cláusula 1 se reivindican todas las configuraciones de estado sólido de la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, incluso sin determinar que se trate de su forma semihidratada, porque esta modalidad solo se especifica en la cláusula dependiente 3.

Por las razones expuestas esta Superintendencia considera que el señor solicitante reclama un derecho de exclusiva sobre una propiedad particular del estado sólido de una molécula conocida y comprendida en el estado de la técnica, propiedad que ha sido el producto de la eficiencia con que se buscó en la naturaleza y que se deriva de la capacidad molecular para permanecer en una forma definida, imposible de inducir por propósito particular de un investigador si la naturaleza de estado sólido de la molécula no lo permite.

Y con fundamento en la naturaleza del estado sólido de los compuestos y la aplicación de las técnicas analíticas es claro que un conocedor de la materia se encuentra en capacidad de dilucidar con un alto grado de eficiencia todas las formas polimórficas que naturalmente puede llegar a presentar una molécula en el estado sólido, pero no por ello puede afirmarse que se trata del producto de la verdadera actividad creativa e inventiva del investigador.

En consecuencia, esta dependencia encuentra que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino porque los documentos D1 y D2 anticipan las propiedades de estado identificadas por el solicitante para la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CA2387013	1 a 3	Novedad Nivel Inventivo
D2	WO01/27080	1 a 3	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 17/05/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"(...) el monoetanosulfonato del compuesto o la sal cristalina semihidratada no eran conocidas en los documentos presentados como estado del arte previo porque el documento D1 no presenta ninguna de las características técnicas que se presentan en el nuevo pliego reivindicatorio. Además, el compuesto reivindicado tampoco se muestra de forma específica en la anterioridad D2. Por lo tanto, la presente invención es novedosa en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2".*

De acuerdo con el nuevo pliego reivindicatorio allegado por el señor solicitante mediante memorial de fecha 17/06/2009 se conserva el contenido de la cláusula 1 en la que se reivindica la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona con independencia de sus características de estado sólido, es decir, si se trata de un sólido cristalino o amorfo.

Así, en virtud de la pretensión que formula el solicitante es claro que el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, así como sus sales farmacéuticamente aceptables han sido revelados por el estado del arte en el documento D1 (ver folios 117 y 122 del antecedente), razón por la cual el argumento del señor solicitante relacionado con las propiedades de estado de la forma cristalina como son la medida del punto de fusión, las intensidades de los haces difractados obtenidas por el DRX en polvo y las dimensiones de la unidad de celda y los datos obtenidos mediante difracción de rayos X en monocristal sólo corresponderían al estado cristalino definido a partir de la cláusula 2, pero no en general para cualquier estado sólido de la sal monoetanosulfonato definida en la cláusula 1, la que se encuentra divulgada en el antecedente D1 como se ha venido señalando por esta Superintendencia.

- *"Al realizar la comparación elemento por elemento de la invención con las anterioridades citadas (D1 y D2), se puede concluir que las mismas no contienen todas las características reivindicadas en la presente solicitud".*

"Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud queremos poner de presente que las sales de un compuesto pueden tener propiedades muy diferentes que hacen que el desarrollo de un medicamento sea más o menos difícil (solubilidad, estabilidad, higroscopía, etc.) y en especial con respecto al efecto de la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. Esto se explica en el capítulo descriptivo desde la página 2, línea 26 a la página 3, línea 8. La selección de una sal adecuada es algo que no es predecible y en el presente caso no podría ser obvio que la sal monoetanosulfonato del compuesto tuviera una propiedades ventajosas en el desarrollo de un medicamento".

Al respecto es preciso señalar que el estado sólido de una molécula y los parámetros que se miden mediante las técnicas de difracción de rayos X en polvo y monocristal, así como el punto de fusión son propiedades de estado de las sustancias químicas y a partir de los antecedentes técnicos D1 y D2 se evidencia que existe una divulgación clara tanto de la molécula y sus características estructurales, funcionales y químicas como de la posibilidad de que forme sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente, las verdaderas características de los compuestos fueron objeto de divulgación con anterioridad a la presentación de la solicitud de patente y ahora se pretende protección para propiedades intrínsecas por el hecho de haberse develado un nuevo ordenamiento de la molécula en su estado sólido y haberse efectuado la medición de sus parámetros fisicoquímicos: punto de fusión, intensidad de la difracción para una muestra en polvo y las dimensiones de la unidad de celda.

- *"En la descripción se muestra de forma clara en la página 3, líneas 14 a 16 que la sal del compuesto presenta las siguientes ventajas: no es higroscópica, es más soluble y menos propensa al polimorfismo ("el monoetanosulfonato conforme a l invento se caracteriza por su buen carácter cristalino y una escasa formación de producto amorfo al molerlo y prensarlo. Además no es higroscópico y se disuelve muy bien en disolventes fisiológicamente tolerables). Al respecto, la difracción de rayos X en polvos (ver figura 1 de la presente solicitud) se caracteriza por su forma altamente cristalina, tal y como se puede ver por la altura de los picos y de su nitidez".*

El señor solicitante señala como ventajas del ordenamiento sólido la baja higroscopicidad, la mayor solubilidad y el hecho de la menor propensión a sufrir transformaciones polimórficas subsiguientes. Al respecto es preciso señalar que las ventajas son derivadas del comportamiento de la molécula en su estado sólido, sin embargo, en el nuevo develamiento no interviene la capacidad del investigador para determinar tanto la estructura tridimensional del cristal como sus propiedades de estado sólido, debido a que dicho comportamiento proviene de la naturaleza del estado sólido de las moléculas de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

Por otra parte, el solicitante no sustenta sus afirmaciones en estudio serios de solubilidad que permitan comparar el comportamiento de la forma cristalina del monoetanosulfonato del compuesto con respecto al compuesto en su forma de base o incluso frente a la misma sal monoetanosulfonato en su estado amorfo, ya que como bien ha quedado establecido en la cláusula 1 no solo se pretende protección para el estado cristalino de la sal sino para cualquier configuración de estado sólido.

En efecto, a partir del capítulo descriptivo de la solicitud no es posible concluir las ventajas atribuidas a los compuestos y la dificultad que existía para poder formular la

molécula en su estado sólido y la manera como se resolvió este problema, con referencia a ejemplos específicos que den cuenta del comportamiento de la molécula en su forma de base.

- "(...) anexamos al presente memorial datos característicos que muestran las propiedades inesperadas de la sal por medio de una curva de sorción dinámica de vapor (DVS=dynamic vapor sorption). Esta curva muestra de forma clara las bajas propiedades de no higroscopicidad (sic) de la sal cristalina, la cual solo llega hasta el 1% de agua sobre la humedad relativa de prueba (10 a 90%). Por último, otra propiedad inesperada de este tipo de sal es la solubilidad; para el presente anexo se tomó como ejemplo, el agua. Se observó que la forma de la sal de acuerdo con la invención, mostró una alta solubilidad en agua (arriba de 20mg/ml), mientras que la base libre del compuesto es soluble solamente arriba de 1mg/ml. Por lo tanto, se demuestra que estas propiedades no eran esperadas de acuerdo con las enseñanzas presentadas en el estado del arte previo.

Con respecto al anexo que presenta el señor solicitante mediante memorial de fecha 17/06/2009 y que no forma parte de la divulgación inicialmente aportada ante esta Superintendencia es preciso señalar lo siguiente:

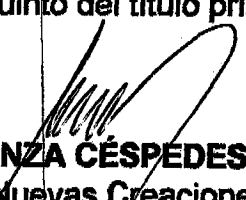
La curva de humedad relativa vs cambio en el peso está señalando que el compuesto monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona en su forma cristalina semihidratada puede sufrir cambios en la cantidad de agua que absorbe en su superficie sin que esta situación modifique su estructura cristalina. El señor solicitante concluye que las moléculas de agua se encuentran débilmente enlazadas a la unidad de celda del cristal y que acceden fácilmente desde la parte externa del cristal pero por ello no se inducen cambios abruptos sobre la configuración del ordenamiento cristalino.

Al respecto es preciso señalar que el estudio anexo intenta demostrar el comportamiento del compuesto mediante la medida de la capacidad de la sal cristalina semihidratada de aumentar de peso por efecto de la humedad relativa del medio, es decir, una medida de la capacidad higroscópica de las moléculas de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, sin que ello implique una relación directa o inversa con el aumento en la solubilidad que se atribuye a la estructura cristalina.

En efecto, a partir de los estudios aportados no es posible concluir que la sustancia sea más o menos soluble con respecto a la estructura base y solo permite concluir la menor higroscopicidad de la sal semihidratada cristalina de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, pero no permite concluir de la misma forma frente a la configuración amorfa que también se reivindica en la cláusula 1 en la que no se reivindican exclusivamente los ordenamientos cristalinos. Así, los datos solo permitirían concluir sobre la higroscopicidad que presentan los cristales, como propiedad intrínseca de la materia, pero esta información no puede extrapolarse al estado amorfo ni constituye un indicador del aumento en la solubilidad que indicó el señor solicitante en su memorial de respuesta de 17/06/2009.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3940

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044