

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

107
127
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTÁ, D.C.
NO. 05058277-00007-0000
RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTÁ, D.C.
NO. 05058277-00007-0000
RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTÁ, D.C.
NO. 05058277-00007-0000

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05058277
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"PROCESO PARA PREPARAR UNA SAL
FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DE PERINDOPRIL, UNA
NUEVA FORMA POLIMÓRFICA DE LA MISMA Y UNA
COMPOSICIÓN QUE LA CONTIENE"
Solicitante : CIPLA LIMITED
Clase : A61K 038/005, A61P 009/000, C07K 005/062
Fecha de solicitud : 15 de Junio de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 8717 notificado por fijación en lista del 4 de Julio de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 8717 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. Con memorial radicado el 26 de Septiembre solicité plazo de treinta días para atender el oficio No. 8717. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Claridad del título y capítulo reivindicatorio:

3.1 Con el fin de atender la objeción realizada por su Despacho con respecto al título de la solicitud, presento nuevo título "PROCESO PARA PREPARAR UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DE PERINDOPRIL, UNA NUEVA FORMA

108
173

POLIMÓRFICA DE LA MISMA Y UNA COMPOSICION QUE LA CONTIENE", el cual describe de forma más clara el alcance de la invención.

3.2 Con relación a las objeciones realizadas por su Despacho con respecto a la falta de claridad en el capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, en el cual se tuvo en cuenta las objeciones realizadas por su Despacho realizando los siguientes cambios:

3.2.1 Con respecto a las objeciones de la reivindicación 1, mi representada muestra su desacuerdo con las mismas porque los grupos adecuados para proteger los grupos carboxílicos son muy bien conocidos por un técnico medio en la materia y las condiciones adecuadas para la desprotección de los grupos protectores carboxílicos son también bien conocidos por dicho técnico medio. Además, un técnico medio en el tema sabe que un compuesto en forma de un ácido se puede poner en contacto con una base para formar una sal del ácido libre.

Igualmente, las sales farmacéuticamente aceptables de perindopril son muy conocidas para un técnico medio en el tema y por esto debería conocer qué bases podrían ser utilizadas con el fin de formar la sal deseada. Sin embargo, la anterior reivindicación 1 se reemplaza por la reivindicación 9, la cual define específicamente el proceso de preparación de la t-butilamina perindopril indicando de forma clara la base que se utiliza (t-butilamina).

3.2.2 En relación a las objeciones realizadas con respecto a las reivindicaciones 9 y 11. Es bueno aclarar que el paladio sobre carbono es usado para la reacción de desprotección mientras que la terbutilamina es usada durante la etapa de desprotección para formar la sal farmacéuticamente aceptable con el ácido carboxílico, como el ácido carboxílico es formado en la etapa de protección (es decir, desprotección y formación de sal en la misma etapa).

3.2.3 Con relación a la reivindicación 12 que según su Despacho se encuentra definida de forma general. Mi representada quiere manifestar su desacuerdo al respecto porque se entiende de forma clara que el proceso que se reivindica depende de las condiciones mencionadas en las reivindicaciones de las cuales depende (cualquiera de las reivindicaciones anteriores) y de acuerdo con los cambios realizados en la nueva reivindicación independiente 1 quedaría clara la materia que se busca proteger.

109
139

3.2.4 Con relación a las reivindicaciones 24 y 25 que revelaban el uso de una sal farmacéuticamente aceptable y un método para inhibir la enzima convertidor de angiotensina, las mismas fueron borradas del nuevo pliego reivindicatorio al no ser patentable por relacionarse con un uso y por caer dentro de las excepciones a la patentabilidad, respectivamente.

3.2.5 La reivindicación 8 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

4. Evaluación de la novedad:

Su Despacho establece que los documentos D1 (US4914214) y D2 (AU2001284870) podrían afectar la novedad de la presente invención, ya que D1 describe la formación de la sal terbutilamina perindopril a partir del correspondiente ácido disuelto en acetato de etilo. Por su parte, D2 describe un proceso de síntesis de terbutilamina perindopril que comprende la desprotección de un carboxilato seguido de la reacción con terbutilamina para formar la terbutilamina perindopril. De lo anterior su Despacho concluye que estos documentos presenta el mismo proceso que se reivindica en la presente solicitud de invención.

5. Argumentos en favor de la novedad de la presente invención:

Con el fin de sustentar la novedad de la presente invención con relación a los documentos D1 y D2 citados por su Despacho, mi representada se permite manifestar que las reivindicaciones 16 a 25 relacionan sales de perindopril en forma hidratada pues se ha suprimido la palabra "opcionalmente" de la reivindicación 16 (reivindicación 12 en el nuevo pliego reivindicatorio).

Con respecto a lo dicho por su Despacho en cuanto a "la obtención directa de estas sales sin necesidad de realizar etapas adicionales o desconocidas, así como se sustenta en el ejemplo 5 del capítulo descriptivo de la actual solicitud en el que se obtiene terbutilamina perindopril monohidrato a partir de terbutilamina perindopril suspendida en acetato de etilo calentada, filtrada y secada al aire con una HR>75", mi representada desea poner de presente lo siguiente:

5.1 Primero que todo, el ejemplo 5 de la presente solicitud aunque muestre que la terbutilamina perindopril esta suspendida en acetato de etilo, se expone posteriormente a una humedad relativa de al menos 75%, en donde esta humedad es la que le permite llegar a la forma hidratada del perindopril y por lo tanto, no se debe esta forma a la presencia del acetato de

etilo. Aunque su Despacho no haya comentado sobre los ejemplos 2, 3, 4 y 6, mi representada quiere poner de presente que la razón por la cual la forma hidratada de terbutilamina perindopril se da, es porque el agua se agrega a la terbutilamina perindopril en los respectivos solventes. En resumen, como se explico en la página 8 de la descripción, la hidratación puede ser por vía de adición de agua o por secado al aire.

Por su parte D1 no menciona una hidratación por secado al aire o por adición de agua. Además, el solicitante ha descubierto que al llevar a cabo el proceso de D1 (en particular etapa 3D, columna 9 de D1) la terbutilamina perindopril no esta aislada como un monohidrato ni como un hidrato como se define en la reivindicación 17 de la presente solicitud, es decir: que en la etapa 3D (columna 9) de D1 la sal terbutilamina perindopril se prepara por el reflujo de perindopril y de terbutilamina en acetato de etilo hasta que toda la fase sólida se haya disuelto. Un enfriamiento posterior lleva consigo la precipitación de la sal.

Este proceso no involucra la adición de agua, por lo tanto no es posible aislar la terbutilamina perindopril como monohidrato. El solicitante de la presente invención llevó a cabo un experimento en el que el proceso dado por la etapa 3D en D1 se repetía y se determinó el contenido de humedad del producto. Las particularidades del experimento realizado fueron las siguientes:

Se cargó acetato de etilo (1,4 l.) a un matraz de reacción y se adicionó (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-etoxicarbonil]-(S)-butilamino]-(S)-propio nil}-octahidroindol-2-acido carboxílico (perindopril) (100 gr.). 22 gr. de terbutilamina se adicionaron y la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución clara fue filtrada y enfriada hasta obtener el sólido. El sólido resultante fue filtrado y secado obteniendo 101 gr. del producto (sal terbutilamina perindopril). Al producto obtenido se le analizo el contenido de humedad y se encontró que fue de 0,5%.

El contenido de humedad del monohidrato de terbutilamina perindopril encontrado fue del rango de 3,2% a 3,8%. Además, es claro que la cantidad menor de agua que puede estar presente en una sal hidratada de perindopril de acuerdo con la reivindicación 1 puede ser cuando n es un recíproco del entero 5, es decir 1/5 de una mol de agua por mol de sal de perindopril. El solicitante ha verificado que el contenido de agua de la terbutilamina perindopril teniendo 1/5 de una mol de agua puede ser de al menos 0,81%.

Por lo tanto, la terbutilamina perindopril preparada de acuerdo al documento D1 tiene un contenido de humedad de 0,5%, lo cual es bajo con respecto al contenido de humedad de los hidratos definidos en la reivindicación 17 de la presente solicitud. Por las anteriores razones, mi representada considera que el nuevo pliego reivindicatorio es novedoso en vista de las enseñanzas de D1.

5.2 Con respecto al documento D2 que enseña la desprotección del grupo protector benzil para formar perindopril por medio de la reacción con terbutilamina para formar la sal terbutilamina perindopril, no tiene referencia sobre la base, por ejemplo, la terbutilamina, que se encuentra presente en el mismo paso de la desprotección, es un paso requerido en la reivindicación 1.

La ventaja de la presencia de una base en el proceso de desprotección es la reducción de impurezas indeseables como los análogos de diquetopiperazina.

Además de lo anterior, D2 no revela la forma de obtener una forma hidratada de la sal de perindopril como tampoco muestra que la hidratación puede ser por secado al aire o por adición de agua. Por los anteriores motivos, mi representada considera que el nuevo pliego reivindicatorio es novedoso en vista de las enseñanzas de D2.

5.3 Adicionalmente, los documentos D1 y D2 solos o combinados tampoco afectan el nivel inventivo de la presente invención porque en dichos documentos no se enseña ni se sugiere el uso de una base en el paso de desprotección para formar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril y tampoco se hace referencia a una hidratación por medio de secado al aire o por adición de agua como si se ve revelado en la presente invención.

Teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio así como los anteriores argumentos, se puede concluir que la presente invención es novedosa y posee altura inventiva frente a los documentos D1 y D2 citados por su Despacho.

5.4 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.

CAVELIER

ABOGADOS

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogota,

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-12092-841-003-0
LMA\LMA\ID-135092\WPC12092
No. M-2008-135092\LMA

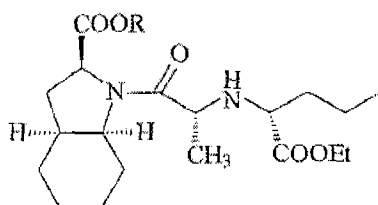
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: CIPLA LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de India. Dirección: 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India Domicilio: Mumbai, India Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.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: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>05.058.277</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones con el fin de superar las Objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud y pido que el examen de patentabilidad sobre estas nuevas reivindicaciones. Adicionalmente solicito que se tenga en cuenta como nuevo título el siguiente "PROCESO PARA PREPARAR UNA SAL FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DE PERINDOPRYL, UNA NUEVA FORMA POLIMORFICA DE LA MISMA Y UNA COMPOSICIÓN QUE LA CONTIENE" .	
6	Comprobante de pago No. <u>08-84.985</u> Fecha: <u>28 de octubre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ 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	

114
1121REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar t-butilamina perindopril a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II)

5



(II)

En donde R representa un grupo protector carboxilo, cuyo proceso comprende someter un compuesto de fórmula (II) a desprotección del grupo carboxílico COOR adherido al anillo heterocíclico para producir el correspondiente ácido libre, cuya desprotección se lleva a cabo en la presencia de t-butilamina para formar la sal de t-butilamina de perindopril.

10

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R representa aralquilo opcionalmente sustituido.

15

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R representa benzilo no sustituido.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R representa 4-halo sustituido, o benzilo 4-C₁₋₄alcoxi sustituido.

20

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R representa benzilo 4-Cl, o benzilo 4-metoxi.

25

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la desprotección comprende hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble.

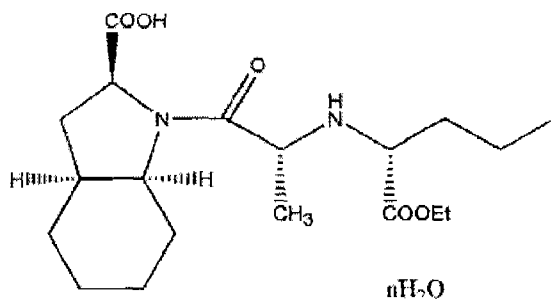
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el catalizador de metal noble comprende paladio sobre carbono.

30

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril obtenida mediante dicho proceso para producir una sal farmacéuticamente adecuada de perindopril hidratado de fórmula (Ia)

35

115



(Ia)

En donde n es un entero de 1 a 5, o un recíproco de enteros 2 a 5.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde n es 1.

5

10. Un proceso para preparar un monohidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril, cuyo proceso comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril para producir dicho monohidrato.

10

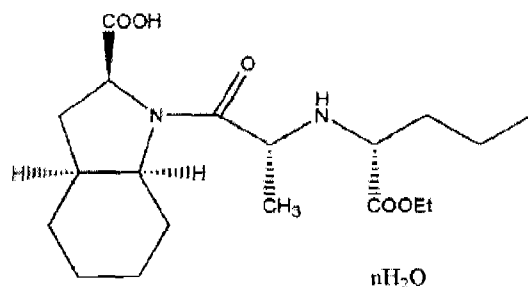
11. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la t-butilamina perindopril se hidrata para producir monohidrato de t-butilamina perindopril.

15

12. Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril en forma hidratada preparada mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

20

13. Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril hidratado de fórmula (Ia)



(Ia)

En donde n es un entero de 1 a 5, o un recíproco de enteros de 2 a 5.

25

14. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 13, en donde n es 1.

15. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, que es la sal t-butilamina.

30

16. Monohidrato de t-butilamina perindopril.

116.
110

17. Monohidrato de t-butilamina perindopril que tiene un difractograma de rayos X, o sustancialmente el mismo difractograma de rayos X, como se establece en la figura 1.

5

18. Monohidrato de t-butilamina perindopril caracterizado por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos característicos (2θ): 9,5504, 14,8600, 15,7486, 16,5400, 20,0400, 21,0499, 22,0600, 24,1744, 26,3300 y 27,1600

10

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes de éste.

15

Journal of Management Inquiry 20(4) 409–424 © The Author(s) 2011



No. 05.058277-00007-0000

Dep. 7020 NUCLEACION
Ing. J. PARRA L. y/o Ing. 370 FASL NACIONALII
CALLE 64 AL CORRAL DE LA CRUZ Folios 11

RECIBO OFICIAL DE CASH : 99 - 54,985
FECHA : FEBRERO 20 DE 2000

2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	2101	2102	2103	2104	2105	2106	2107	2108	2109	2110	2111	2112	2113	2114	2115	2116	2117	2118	2119	2120	2121	2122	2123	2124	2125	2126	2127	2128	2129	2130	2131	2132	2133	2134	2135	2136	2137	2138	2139	2140	2141	2142	2143	2144	2145	2146	2147	2148	2149	2150	2151	2152	2153	2154	2155	2156	2157	2158	2159	2160	2161	2162	2163	2164	2165	2166	2167	2168	2169	2170	2171	2172	2173	2174	2175	2176	2177	2178	2179	2180	2181	2182	2183	2184	2185	2186	2187	2188	2189	2190	2191	2192	2193	2194	2195	2196	2197	2198	2199	2200	2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207	2208	2209	2210	2211	2212	2213	2214	2215	2216	2217	2218	2219	2220	2221	2222	2223	2224	2225	2226	2227	2228	2229	2230	2231	2232	2233	2234	2235	2236	2237	2238	2239	2240	2241	2242	2243	2244	2245	2246	2247	2248	2249	2250	2251	2252	2253	2254	2255	2256	2257	2258	2259	2260	2261	2262	2263	2264	2265	2266	2267	2268	2269	2270	2271	2272	2273	2274	2275	2276	2277	2278	2279	2280	2281	2282	2283	2284	2285	2286	2287	2288	2289	2290	2291	2292	2293	2294	2295	2296	2297	2298	2299	2300	2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312	2313	2314	2315	2316	2317	2318	2319	2320	2321	2322	2323	2324	2325	2326	2327	2328	2329	2330	2331	2332	2333	2334	2335	2336	2337	2338	2339	2340	2341	2342	2343	2344	2345	2346	2347	2348	2349	2350	2351	2352	2353	2354	2355	2356	2357	2358	2359	2360	2361	2362	2363	2364	2365	2366	2367	2368	2369	2370	2371	2372	2373	2374	2375	2376	2377	2378	2379	2380	2381	2382	2383	2384	2385	2386	2387	2388	2389	2390	2391	2392	2393	2394	2395	2396	2397	2398	2399	2400	2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408</
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--------

SAVELIEF ABOGADO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	46254387	95990200	07/10/2012	10,593,233.00
------------------	--------------	-----------------	----------	----------	------------	---------------

Journal of Management Education 30(6)p.789-804
© The Author(s) 2006
Reprints and permissions:
<http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

1	30005-01-03	CAMPO DE TOTALIDAD Y MODIFICIA	17	ARTICULO Y LEYAS CONEXIONALES	100,000.00
				TOTAL	100,000.00

SCHMIDT, CHRISTOPHER J.

RESPONSE: 1.

Colo 12092-841-003-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ **EMILIO FERRERO**

ASUNTO Radicación 05-58277
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 004 105

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

No. Sol. Internacional PCT/GB2003/004981
Fecha de Presentación Internacional. 18/11/2003

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

Descripción: Folios 54 a 73 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 114 a 116 modificado según respuesta del solicitante.
Prioridad: Folio 1 GB 0226885.2 del 18/11/2002.
Respuesta del solicitante: Folios 107 a 116.

2. Objeto de la invención

Título: PROCESO PARA PREPARAR UNA SAL FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DE PERINDOPRIL, UNA NUEVA FORMA POLIMORFICA DE LA MISMA Y UNA COMPOSICION QUE LA CONTIENE.

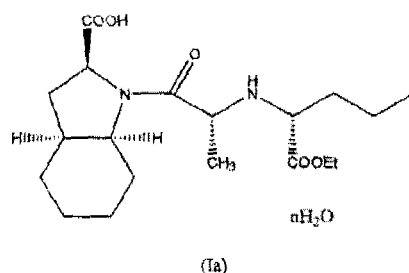
Objeto: El objeto de la solicitud consiste en un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de fórmula (I) a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II), así como una forma polimórfica de éste.

El problema planteado en la solicitud es el de proveer un proceso para preparar tetrabutilamina perindopril anhidra y monohidratada a partir de un precursor de fórmula (II) en un tiempo de reacción menor y con un grado de pureza superior comparado con los procesos conocidos para la síntesis de este compuesto.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un proceso de síntesis de tetrabutilamina perindopril hidratadas, así como esta nueva forma polimórfica.

Reivindicaciones 1 a 7: Un proceso para preparar terbutilamina perindopril a partir de un precursor protegido de fórmula (II).

Reivindicaciones 8 a 10: Un proceso para preparar una sal de perindopril hidratada de fórmula (Ia).



Reivindicación 11: Un proceso para preparar un monohidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril, cuyo proceso comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril para producir dicho monohidrato.

Reivindicaciones 12 a 15: Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril hidratado de fórmula (IA).

Reivindicaciones 16 a 18: Monohidrato de terbutilamina perindopril.

Reivindicación 19: Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo a las reivindicaciones 12 a 18 junto con uno o más portadores.

Se catalogó la invención según la IPC en las categorías C07D 209/18, A61K 31/403 A61P 9/12.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El proceso de la reivindicación 1 y la invención en general se refiere a la obtención de sales hidratadas de terbutilamina perindopril.

La reivindicación 1 se refiere únicamente a la terbutilamina perindopril y en la reivindicación 8 se introduce el paso de hidratación, por lo tanto se debe modificar la reivindicación independiente de forma tal que indique que se trata de un proceso para obtener **sales hidratadas** de terbutilamina perindopril de fórmula (Ia)

Las reivindicaciones 8 y 10 no son concisas al indicar "una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril" ya que la reivindicación 1 solo especifica la terbutilamina perindopril y la descripción sustenta solamente la obtención de esta sal y sus hidratos.

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 18/11/2002, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 4914214	Process for the industrial synthesis of perindopril	03/04/1990
D2	AU 2001248470	Method for synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts	01/11/2001

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.

Novedad: (artículo 16 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud en estudio se refieren a un proceso para preparar t-butilamina perindopril mediante la desprotección por hidrogenólisis con Pd/C del grupo carboxilo COOR adherido al anillo heterociclo del compuesto de fórmula (II) en presencia de t-butilamina.

El documento D1 (columna 9 y reivindicación) describe la formación de la sal terbutilamina perindopril mediante la desprotección por hidrogenólisis con Pd/C del grupo carboxilo COOR del correspondiente ácido y la adición de terbutilamina.

El documento D2 (ejemplos 2 y 3) describen un proceso de síntesis de terbutilamina perindopril que comprende la desprotección con Pd/C del Bencil- (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1etoxicarbonil)-butilamino]-propionil]octahidro-1H-indol-carboxilato, seguido de la reacción con terbutilamina para formar la terbutilamina perindopril.

De acuerdo a lo anterior, el proceso para obtener terbutilamina perindopril reclamado en las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud, no es nuevo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta al concepto No 1572 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado y argumenta lo siguiente:

1. El proceso reivindicado es nuevo ya que ni D1 ni D2 mencionan una hidratación por secado al aire o por adición de agua y la terbutilamina perindopril allí obtenida no está aislado como monohidrato, ni como un hidrato como esta definido en la reivindicación 17 de la presente solicitud.
2. Los documentos D1 y D2 tampoco afectan el nivel inventivo del proceso reivindicado ya que no hacen referencia a una hidratación por medio de secado al aire o por adición de agua.

Este despacho acepta los argumentos del solicitante que demuestran la novedad y la altura inventiva del proceso indicado en las reivindicaciones 8 a 11 a la luz de los documentos D1 y D2 ya que se incluye el proceso de hidratación por adición de agua. De la misma manera, las sales hidratadas obtenidas mediante dicho proceso reclamadas en las cláusulas 12 a 18 también son nuevas e inventivas.

No obstante, de la manera como está redactada la cláusula 1 de la solicitud, reclama un proceso para obtener terbutilamina perindopril y no sus hidratos, razón por la cual los documentos citados afectan la novedad del proceso allí reclamado.

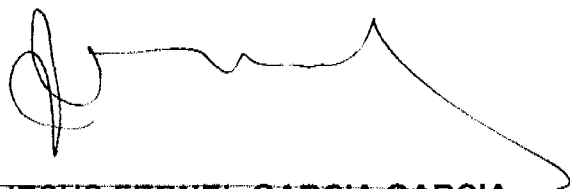
7. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 4914214	1 a 7	Novedad
D2	AU 2001248470	1 a 7	Novedad

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



JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

CONCEPTO TECNICO No. 3929	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
----------------------------------	--

CR