



No. 07-110393-A-00002-0000

Fecha: 2012-09-18 15:54:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

As. 120.907

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 110393 A**– solicitud de patente de invención a favor de **EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.** Título **SALES DE MONOLISINA DE ((2R,3R)-3-(4-(4-CIANOFENIL)TIAZOL-2-IL)-2-(2,-4-DIFLUOROFENIL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-ILOXI)METILO.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 10881 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 22 de junio de 2012.

1. Título

De acuerdo con los comentarios del señor Examinador, solicitamos modificar el título de la solicitud por "Sales de monolisina de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,-4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo", el cual corresponde con la materia reivindicada.

2. Claridad

Por otra parte, advertimos que la reivindicación 1 es completamente clara, concisa y corresponde adecuadamente con el alcance de la presente invención. Específicamente, la reivindicación 1 menciona (i) el compuesto de interés por su nombre IUPAC, (ii) concretamente la sal de monolisina del compuesto, y (iii) se presenta la fórmula química del compuesto reivindicado. En este sentido, la reivindicación 1 es completamente clara

para un técnico versado en la materia por sí misma y no requiere especificaciones adicionales. En base a lo anterior, no hay ninguna necesidad de incluir los parámetros adicionales sugeridos por el señor Examinador, más aun considerando que dicha inclusión restaría concisión al pliego reivindicatorio. Adicionalmente, el termino solvatado es claro para una persona versada en la materia. Restringir la materia a un solvato específico es una restricción innecesaria que afectaría considerablemente el alcance de la invención. Por tal razón, dichos solvatos se especifican en la reivindicación 3 como modalidades preferidas de la invención.

3. Nivel Inventivo

Ahora en cuanto a las objeciones al nivel inventivo de la presente solicitud, nos permitimos señalar que las anterioridades citadas no proporcionan ninguna sugerencia para que un técnico versado en la materia pueda desarrollar la sal de mono-lisina reivindicada y ponemos a consideración los siguientes argumentos que sustentan esta afirmación.

Debe tenerse en cuenta que el compuesto de la presente solicitud es apto para administración oral, tópica y parenteral, lo que proporciona una solución al problema relacionado con la administración oral de los compuestos conocidos previamente en el estado de la técnica. El compuesto de sal de mono-lisina reivindicado tiene una estabilidad física mejorada inesperada con baja higroscopicidad, lo que resulta en una manipulación mejorada durante la manufactura, mientras que se mantiene una solubilidad apropiada, de tal forma que los profármacos son idóneos para usos orales, tópicos y parentales.

En contraste, tal y como se describe en la página 5, párrafo 3 de la descripción, los profármacos de la Patente No. US 6,362,172 (correspondiente a D1: WO 01/52852) **no pueden ser empleados fácilmente para administración oral**. Esto puede ser debido a la pobre higroscopicidad de dichos profármacos reveladas en D1.

Por lo tanto, el problema que la presente invención soluciona es proporcionar una forma física nueva del compuesto de fórmula I que tenga menor higroscopicidad. Las figuras 1 a 4 resumen la solución ofrecida por esta invención:

Como queda demostrado en tales figuras, el comportamiento de la absorción de humedad de las sales de mono-lisina o sus solvatos es comparable a aquel de la sal de bis-lisina o sus solvatos a bajos valores de humedad relativa (por ejemplo 0% hasta 50% de

humedad relativa), pero es sorprendentemente mucho menor a valores altos de humedad relativa, por encima de 50% (por ejemplo, un cambio de 2-3% en peso a 60% de humedad relativa para el monoetanolato mono-lisina con relación a un cambio de 10% en peso para el monoetanolato bis-lisina).

Específicamente, las figuras 1 a 3 muestran isotermas de adsorción/desorción de humedad pero entre estos datos, el índice con el que se juzga higroscopicidad es un valor de adsorción. En la figura 1, la cual muestra una sal de bis-lisina, se observa una absorción de humedad intensa a partir de 60% (aumento de peso de 10%), mientras que la absorción de humedad intensa correspondiente se observa por primera vez alrededor de 80% a 90% para los solvatos ETOH y iPrOH de la sal de mono-lisina –en las figuras 2 y 3 respectivamente- con lo que se demuestra que la sal de mono-lisina tiene una higroscopicidad menor:

FIG.1

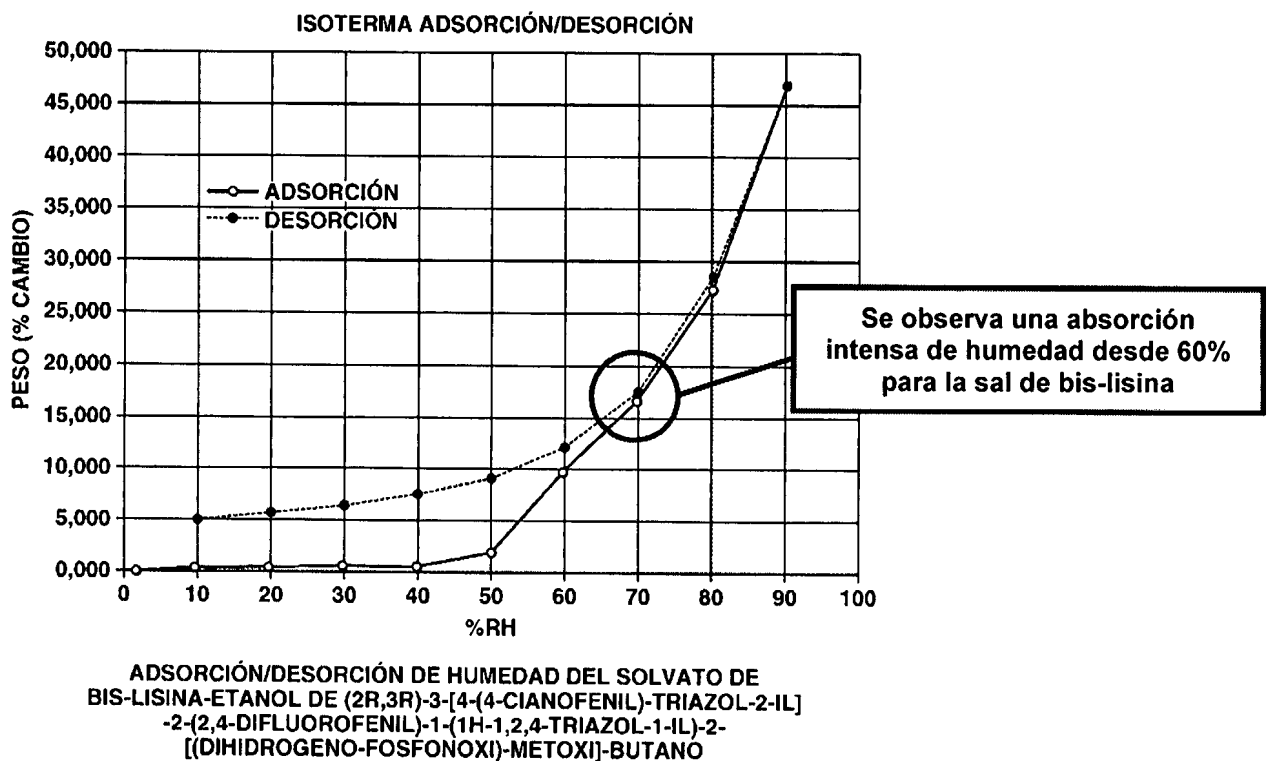


FIG.2

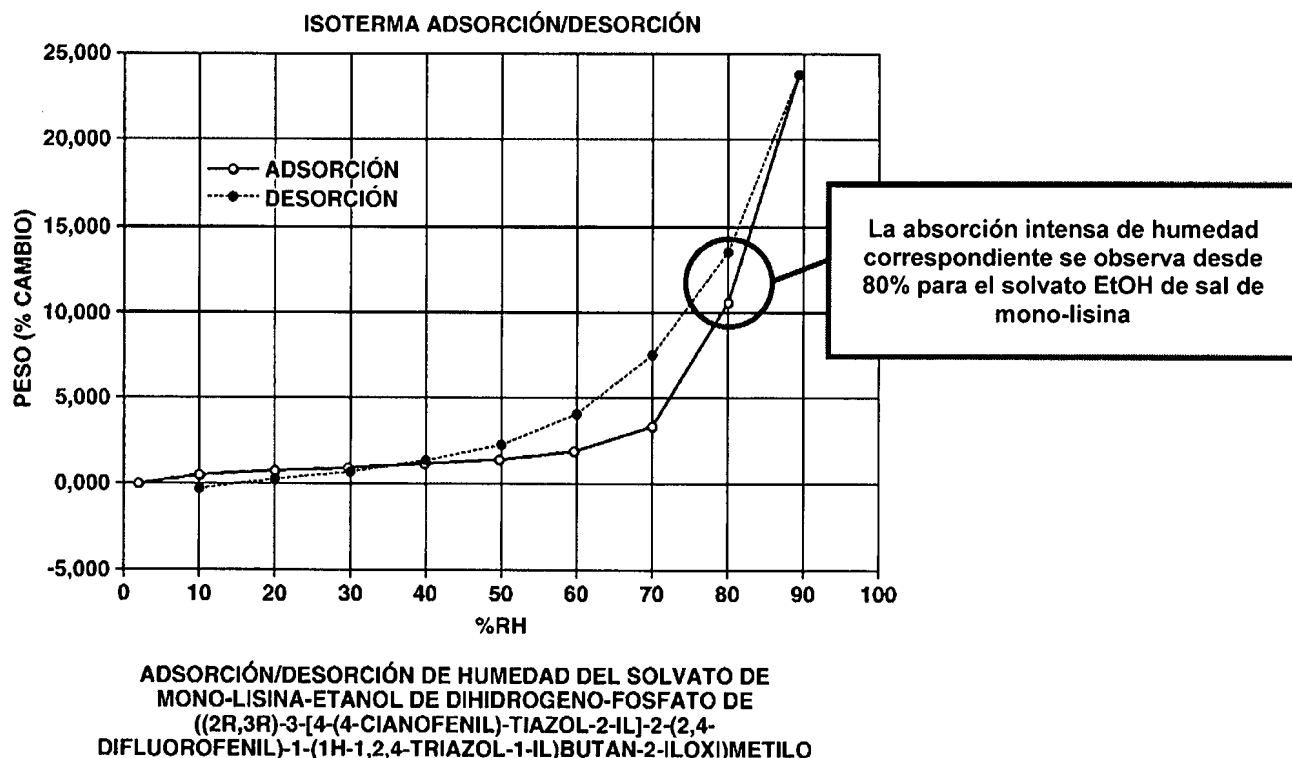
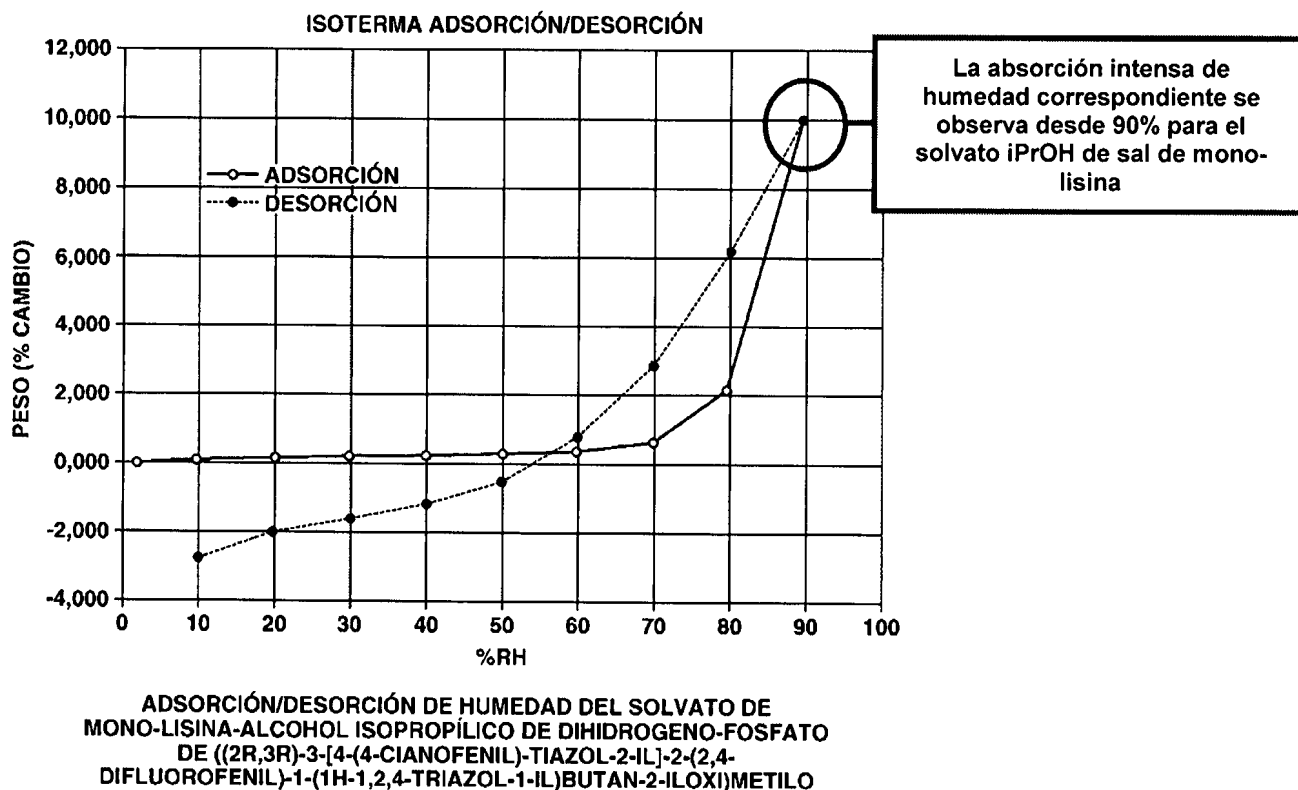
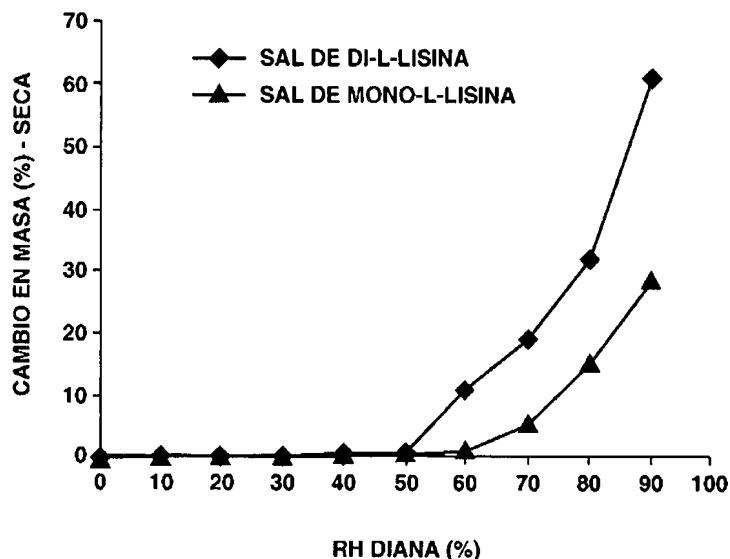


FIG.3



La diferencia específica en higroscopicidad entre la sal de bis-lisina y la sal de mono-lisina se muestra en la Figura 4, mientras que las Figuras 2 y 3 demuestran una baja higroscopicidad de los compuestos reivindicados, en consistencia con la Figura 4:

FIG.4



DATOS DE ABSORCIÓN DE HUMEDAD A 25°C, 10-90% RH,
DE LAS SALES DE L-LISINA DEL PROFÁRMACO DE AZOL

A partir de las figuras anteriores, es claro que, en comparación con el compuesto de sal de bis-lisina, los compuestos de sal de mono-lisina **muestran inesperadamente un mejor comportamiento ante la humedad y por tanto su manipulación es mucho mejor a temperaturas elevadas y a una humedad relativa alta**. Lo anterior constituye un resultado inesperado alcanzado con la presente invención.

Con respecto a D2, notamos que este documento divulga que las propiedades de los compuestos que tienen una actividad terapéutica pueden ser modificadas con el uso de sales. Sin embargo, D2 no enseña ni sugiere la relación entre la higroscopicidad y alguna sal. Particularmente, esta anterioridad falla al enseñar o sugerir que la sal de mono-lisina de la presente invención tenga higroscopicidad mejorada. De hecho, en términos generales, es muy difícil para el técnico versado en la materia predecir la higroscopicidad basado en estructuras químicas.

En este orden de ideas, nos permitimos señalar que es imposible que una persona versada en la materia pueda derivar la sal de mono-lisina reivindicada basado en D1 y D2 ya que

ninguno de estos documentos reconocen la relación entre higroscopicidad con cualquier tipo de sales.

El Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad de su Oficina ratifica la conclusión anterior:

"Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo" (página 102, Sección 3.4.7 Examen de nivel Inventivo)

Más aun, de acuerdo a este mismo Instructivo, si el polimorfo reivindicado tiene un efecto inesperado sobre el documento del estado de la técnica más cercano (D1 en el presente caso) se debe reconocer el nivel inventivo de la invención.

Al respecto, se dice que los factores que influyen la estabilidad de un compuesto son la temperatura, la luz, la humedad y el oxígeno. Para proporcionar de forma consistente productos farmacéuticos es necesario asegurar su estabilidad, considerando dichos factores. La humedad influye la estabilidad química, por medio de la hidrólisis, y la estabilidad física, por ejemplo cambios en la apariencia del producto debidos a la absorción de humedad y a la deliquesencia, cambios en las propiedades, y cambios en el estado sólido, como por ejemplo en la estructura cristalina. El compuesto reivindicado ha mostrado una alta estabilidad en estado sólido y es estable aun en las condiciones de almacenamiento acelerado que se describen en la página 16, líneas 2 a 4 de la descripción (tabla 8 de la página 56). **La presente invención tiene una elevada estabilidad, no solo química sino físicamente y por lo tanto presenta un efecto superlativo de baja higroscopicidad comparado con los compuestos conocidos previamente (Figura 4).**

Cuando la materia prima del producto farmacéutico tiene higroscopicidad, la estabilidad química y física se ve afectada tal y como se mencionó anteriormente. Consecuentemente, se requieren operaciones especiales e incluso instalaciones especiales para prevenir la

absorción de humedad, lo que ocasiona obstáculos considerables en los procesos de manufactura de ingredientes farmacéuticos activos y en fármacos formulados en productos farmacéuticos en donde se requiere un nivel determinado de calidad. Además, también se requiere sobrellevar el almacenamiento durante periodos prolongados de tiempo, evitando la absorción de humedad después de la fabricación de los fármacos a tal punto que muchas veces se requiere formular los fármacos específicamente a prueba de humedad y se necesitan empaques especialmente diseñados para soportar la humedad. Por lo tanto, la característica de baja higroscopicidad permite una manipulación más sencilla del producto (página 1, línea 35 de la descripción), lo que implica que el producto final no necesita medidas especiales y consiguientemente es excelente para la manufactura de productos farmacéuticos.

La fabricación de productos farmacéuticos se realiza generalmente bajo un ambiente de humedad relativa de 30% a 60% como estándar, y es necesario que no ocurran problemas higroscópicos bajo estas condiciones. Sin embargo, el compuesto de la referencia citada muestra higroscopicidad desde una humedad relativa de 50% como se muestra en la Figura 4, y por tanto no es posible obtener una buena manipulación de ese compuesto, a diferencia del compuesto de acuerdo con la presente solicitud. Entonces, se necesitan medidas especiales (como las que se mencionaron anteriormente) para que pueda convertirse en un medicamento oral, tal y como se describe en la página 5, líneas 7 a 8 del capítulo descriptivo, lo cual no es simple ni fácil. Por otra parte, la baja higroscopicidad de la presente invención es como se ha indicado anteriormente.

La presencia o ausencia de higroscopicidad de un compuesto se ve influenciada por las propiedades del estado sólido del compuesto, pero la ausencia de higroscopicidad en un sólido varía completamente dependiendo de las características de los compuestos individuales. Por lo tanto, es difícil que un experto en la técnica pueda predecir de antemano las propiedades relacionadas, tales como una baja higroscopicidad y, posteriormente, sintetizar un sólido de un compuesto específico; en vez de eso se necesita del ensayo y error para los encontrar dichos compuestos. La presente invención ha encontrado sorprendentemente un efecto notable: la conversión a una sal mono-lisina resulto en baja higroscopicidad manteniendo la solubilidad y facilitando notablemente el manejo en el proceso de fabricación, efecto que no se sugiere ni se describe en el estado de la técnica, y, por tanto, consideramos que la invención reivindicada implica una actividad inventiva.

En conclusión, ninguna de las referencias citadas proporciona información alguna a la persona experta con respecto a la higroscopicidad de las sales, y, en consecuencia, no se esperaría obtener una menor higroscopicidad de la sal mono-lisina y las ventajas correspondientes en la producción de medicamentos. El compuesto reivindicado ha mejorado las propiedades y como consecuencia la presente invención cumple satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Del señor director,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41