



No. 05-100510- -00006-0000

Fecha: 2009-06-10 15:10:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1756

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **05.100.510**Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 3212 notificado por fijación en lista el 13 de marzo de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 397, me permito manifestar:

1. Claridad de la descripción

Sobre este particular, respetuosamente hacemos énfasis sobre el hecho que la solicitud en estudio en la página 2 de la memoria descriptiva explica que *"Para la formulación de composiciones de fármaco, es importante que la sustancia de fármaco esté en una forma que pueda ser manejada y procesada en forma conveniente. La estabilidad química (vida de almacenamiento) y la pureza son también consideraciones importantes para sustancias de fármaco, tales como antibióticos. Los materiales amorfos pueden presentar problemas importantes a este respecto. Por ejemplo, las sustancias de fármaco amorfas típicamente son difíciles de formular, proporcionan una solubilidad no confiable, y por lo regular se encuentra que son químicamente inestables e impuros. Como es evidente para algún experto en la técnica, las formas cristalinas de dichas sustancias de fármaco pueden resolver o mitigar tales problemas."*

En consecuencia, la invención sí especifica y demuestra las ventajas técnicas al respecto de las formas cristalinas de la invención.

Sobre este particular, hacemos énfasis a lo mencionado en el artículo 28 la Decisión 486 el cual manifiesta que: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente puede ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) *el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) *la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relevantes a dicha tecnología;*

- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención." (El resaltado es nuestro).

En consecuencia, las páginas 1 y 2 de la memoria descriptiva manifiestan claramente y en términos comprensibles el estado del arte, el problema técnico, las diferencias y las ventajas que se pueden apreciar a través de los compuestos cristalinos de la presente invención, lo cual se encuentra en estricto cumplimiento con lo revelado en el artículo 28 de la Decisión 486 anteriormente citado.

Así las cosas, nuevamente nos permitimos señalar que en la descripción se encuentran enunciadas y sustentadas todas las ventajas proporcionadas por los compuestos cristalinos de la invención en términos de su facilidad en la formulación, solubilidad y pureza.

2. Nivel inventivo

El señor examinador mantiene su posición en cuanto a que D1 menciona la presencia de una forma cristalina, lo cual según ese despacho, sugiere la búsqueda de otras formas cristalinas. Además, que D2 menciona cómo a partir de una forma amorfa se puede establecer si la misma tiene o no propiedades de polimorfismo.

En cuanto a estas afirmaciones, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador sobre el hecho que D1 revela simples formas amorfas de compuestos. En clara oposición, la presente invención según su objeto, se dirige a formas cristalinas de compuestos derivados de N-formil-hidroxilamina.

Estas formas cristalinas de los compuestos son usualmente preferidas a las formas no cristalinas de los mismos. Si bien es cierto que los materiales cristalinos pueden presentar características superiores de estabilidad, apariencia y manejo cuando se comparan con sus contrapartes amorfas, también es cierto que no todas las veces una forma cristalina aporta beneficios, ya que puede suceder que la forma cristalina no posea condiciones aceptables de disolución o biodisponibilidad. Así las cosas, no resulta relevante saber que una sustancia

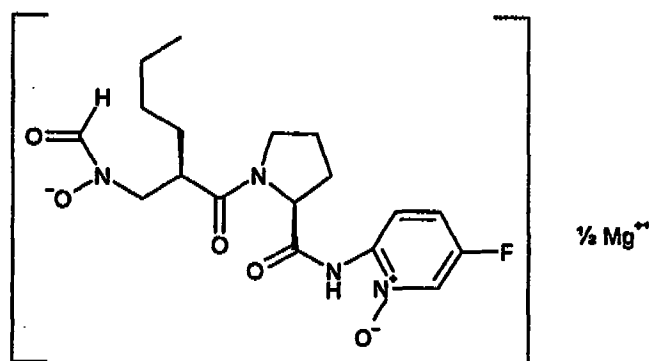
puede presentar polimorfismo o saber que son deseadas las formas cristalinas sobre las formas amorfas de un compuesto ya que el obtener formas cristalinas no asegura que siempre se estén mejorando las condiciones adversas de la forma amorfa conocida.

En el campo de la farmacia, los compuestos cristalinos pueden ser especialmente ventajosos en los procedimientos de fabricación y en la formación y uso de forma de dosificaciones aceptables tal como soluciones, suspensiones, jarabes, tabletas, cápsulas y una gran variedad de preparaciones farmacéuticas requeridas por los profesionales de la salud. Las ventajas de los compuestos cristalinos reclamados en la solicitud en estudio, radican en que dichos compuestos pueden ser manejados y procesados de una manera conveniente. De hecho, los compuestos de la invención mostraron **estabilidad química en términos de vida de almacenamiento**, toda vez que las composiciones que los contienen son más estables a través del tiempo, presentando adicionalmente, una alta pureza.

En ese orden de ideas, nos permitimos señalar que el documento D1 no le indica o sugiere a una persona medianamente versada en la materia la manera como ha de llevarse a cabo el proceso para realizar las formas cristalinas de la invención en estudio. De hecho, la simple mención de que se obtuvo un compuesto en forma de cristales en D1, no significa que se pueda hacer extensivo a todas las posibles formas cristalinas del compuesto de la fórmula I. Aún más, el documento D1 no anticipa cuales serían las formas cristalinas que se podrían llegar a obtener.

✕ Así las cosas, si una persona medianamente versada en la técnica combinara las enseñanzas de esta anterioridad con lo divulgado en los libros D2 y D3, no encontraría ninguna motivación para obtener las sales cristalinas de la invención en estudio, dado que D1 no enseña ni sugiere un proceso con condiciones similares y las anterioridades D2 y D3 únicamente hacen mención a la teoría general de polimorfos.

En efecto, ninguno de los documentos citados por ese despacho, sugiere o enseña que se pueda tener una sal cristalina como las mencionadas en la invención en cuestión. En este sentido, dirigimos la atención de ese despacho al ejemplo 2 de la página 34 de la solicitud en estudio que muestra la sal cristalina del compuesto:



Aún más, ningunos de dichos documentos sugiere o enseña que se pudiera obtener una sal cristalina con algún patrón como el que caracteriza la forma cristalina del ejemplo 2, como se revela en las páginas 35 y 36 de la memoria descriptiva y que aquí se cita:

2-Teta (Grado)	D (Ångström*)	CPS	Intensidad relativa
6.8475	11.6562	2707.63	100
12.7025	6.2926	454.9	16.8
13.0337	6.1333	342.82	12.66
13.675	5.847	1764.03	65.15
14.195	5.6339	417.33	15.41
14.535	5.5028	719.98	26.59
15.225	5.2547	394.27	14.56
15.48	5.1687	177.5	6.56
18.1175	4.4212	2229.28	82.33
19.7744	4.054	193.18	7.13
20.5837	3.8962	1550	57.25
21.9169	3.6619	424.53	15.68
22.4031	3.5834	425.17	15.7
23.54	3.4126	212.5	7.85
23.72	3.387	186.92	6.9
24.2887	3.3089	302.38	11.17
24.4656	3.2853	404.03	14.92
25.0056	3.2155	300.9	11.11
25.925	3.1033	343.42	12.68
29.32	2.7505	283.67	10.48
30.8019	2.6212	413.8	15.28
32.5206	2.4861	253.8	9.37

Por consiguiente, el hecho de conocer la cristalografía y el fenómeno de polimorfismo no indica que las formas cristalinas obtenidas en la solicitud en estudio carezcan de altura inventiva, toda vez que como ya se explicó no existe sugerencia ni motivación en los documentos D1 a D3 que llevaran de manera evidente a la persona medianamente versada en la técnica a las sales cristalinas de la solicitud en estudio, toda vez que no revelan ni sugieren algún proceso similar ni algún patrón de polvo de rayos X con características similares a las anteriormente presentadas.

Sobre el particular, respetuosamente nos permitimos manifestar que claramente los argumentos expuestos por el señor examinador son el resultado de una evaluación realizada en retrospectiva, es decir, conociendo el problema señalado en la invención que es el de la necesidad de formas diferentes a las amorfas de compuestos derivados de N-formilhidroxilamina que tenían problemas de

estabilidad, formulación, solubilidad y pureza. Tan es así, que ninguno de los documentos citados por ese despacho hace una verdadera distinción entre las formas amorfas y cristalinas para estos compuestos. De hecho, a la luz de lo revelado en D1, no existiría ninguna diferencia de carácter técnico que le sugiriera a la persona versada en la técnica que D3 se inclinase más por las formas cristalinas que por las formas amorfas de los compuestos allí revelados.

Así las cosas, una persona medianamente versada en la técnica no habría hecho un esfuerzo por mejorar la situación planteada en D1 ya que este documento no menciona ninguna inconformidad con las formas polimorfas allí mencionadas y los cristales que se obtienen en los ejemplos se encuentran más encaminados a la determinación de la fórmula estructural del compuesto obtenido que para emplearlos como materia prima en formulaciones.

En este sentido, nos permitimos dirigir la atención de esa Oficina al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado por la OMPI en 2004, específicamente al numeral 10.2 que versa sobre el método para la evaluación del nivel inventivo, ubicado en la página 78 segundo párrafo donde se establece que: *"Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención."* (El resaltado es nuestro). Por lo tanto, es menester del señor examinador tratar de ubicarse justo en el momento en que la invención no era conocida, porque de lo contrario, su evaluación del nivel inventivo de la misma, es sesgado y producto de un análisis de tipo hindsight, que no es permitido para evaluar este requerimiento.

En ese orden de ideas, es importante señalar que ese despacho, ha debido evaluar la altura inventiva de la presente invención mediante los lineamientos sugeridos por el Manual Andino, en su página 81, numeral 10.4 donde se dice que: *"En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:*

- el carácter inesperado del resultado;*
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;*
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;*
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;*

-la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva;
y
-el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aun insatisfecha." (El resaltado es nuestro).

Es así que, si se tienen en cuenta estos indicios, se puede apreciar que la invención en estudio cumple a cabalidad con la mayoría de ellos, pues resulta inesperado que un compuesto derivado de N-formil hidroxilamina que se sabía que tenía problemas de estabilidad química y pureza, ahora bajo las sales cristalinas de la solicitud en estudio, puedan ser formulados, procesados y manejados de manera más conveniente. Es más, resultan inesperadas las formas cristalinas de la solicitud sobre lo ya conocido en la técnica, pues no se conocían sales con patrones de difracción de polvo de rayos X, que presentaran ventajas en términos de estabilidad y manejo.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*" y "*(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*", respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

151
147

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE No. . 05.100.510

SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

REF:

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

7

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por [Signature]

quien exhibió la c.c. [Signature]

y Tarjeta Profesional No. [Signature]

Fecha [Signature]

[Signature]
Guillermo Cárdenas Crisóstomo
NOTARIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

ASUNTO	Radicación	05-100510
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	1588739

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional	PCT /EP2004/003478		
Fecha de Presentación Internal.	04/01/2004		

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 6 a 45 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 49 a 56 como se radicó inicialmente Folios 122 a 127 del nuevo capítulo reivindicatorio.
Rta. del Solicitante:	Folios 111 – 127 y 143 - 148
Prioridad:	US 60/459.726 del 04/02/2003.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Compuestos cristalinos de N-formil hidroxilamina.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas diferentes o alternativas a las amorfas, de compuestos derivados de N-formilhidroxilamina que no presenten las dificultades que estos presentan en cuanto a estabilidad, dificultad de formulación, solubilidad y pureza.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sales cristalinas de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/401

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 04-02-2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

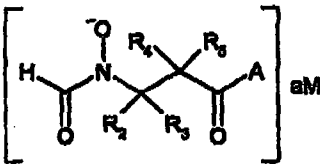
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D ₁	WO9939704	ANTIBACTERIAL AGENTS	08/12/1999
D ₂	REVISTA	Journal of pharmaceutical sciences	1977/enero
D ₃	Libro	Cristalización. Polimorfismo	11/1982

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1 - 12: Una sal cristalina de la fórmula (I):



Donde M es Ca, Zn o Mg.

Y modalidades especiales de la misma, caracterizada además por su contenido de agua y por su patrón de difracción de polvo de rayos X.

Reivindicación 13: Procedimiento para preparar una sal cristalina de fórmula I.

Reivindicación 14: Una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dichas reivindicaciones están afectadas por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

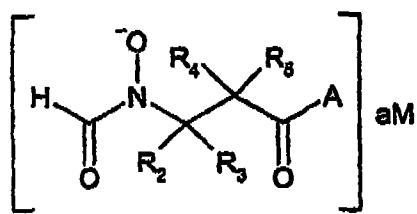
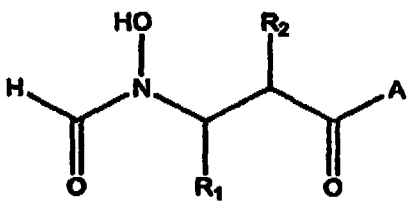
D₁ que enseña la formación de diversas sales del compuesto inhibidor de PDF de

fórmula I, a partir de bases provenientes de metales como sodio, potasio, magnesio y calcio, entre otras (Folios 97 - 98). Adicionalmente en el folio 102, se describe la obtención del compuesto del ejemplo 13: 2R-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-(1S-dimetilcarbamoil-2,2-dimetil-1-propil) amida del acido hexanoico (etapas F y G) en una forma cristalina, la cual es adecuada para cristalografía por rayos X.

D₂ que enseña (folios 150-151) que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipulados y optimizados por la conversión a una forma de sal, en donde cada sal le impartirá propiedades únicas al compuesto base y son escogidas por propiedades como el costo, cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y fluidez del fármaco resultante. Entre las sales farmacéuticamente aceptables para uso comercial se encuentran entre otras las sales de Ca, Mg y Zn (folio 151) reivindicadas en la solicitud donde además se sugiere que las sales del mismo compuesto tienen a menudo diferentes propiedades físicas, químicas y termodinámicas que el compuesto original, por ejemplo la hidrofobicidad de una sal y la alta energía de cristalización puede afectar la velocidad de disolución y por ende la biodisponibilidad.

D₃ que enseña que en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere y podrá ser:

- a) por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento);
- c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas).

TABLA 1			
SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁)	Comparación
(I)		(I)	 ESTRUCTURALMENTE IGUALES COMPUESTO SAL VS COMPUESTO BASE

La única **diferencia con D₁** es que el compuesto de esta solicitud **menciona una sal "cristalina"** pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que estructuralmente las características esenciales de la molécula sigue siendo las mismas.

El **efecto técnico** logrado por esta diferencia es formas alternativas a las amorfas de compuestos derivados de N-formilhidroxilamina

El **Problema Técnico Objetivo** se puede definir en como lograr formas alternativas a las amorfas de compuestos derivados de N-formilhidroxilamina a

las previamente conocidas.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que en D1 se conocía como solucionar el problema técnico de proporcionar sales alternativas para el compuesto inhibidor de PDF de fórmula I y en D2 se sugerían las sales comercialmente aceptables para los compuestos farmacéuticos dentro de las cuales eran ya conocidas las sales cristalinas de Ca, Mg y Zn y se enseña además que ya que un compuesto en forma de sal tendrá diferentes propiedades físicas, químicas y termodinámicas con respecto al compuesto original, su hidrofobicidad y su alta energía de cristalización afectará la velocidad de disolución y por ende la biodisponibilidad, por lo tanto haría una combinación de éstos documentos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

Adicionalmente, la formación de sales cristalinas no es inesperada para el compuesto base que da lugar a las sales de la presente invención, debido que la presencia de enlaces de hidrogeno y la variabilidad en los mismos, contribuye al polimorfismo en el compuesto de fórmula I de D1 (Ver *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences*, Alfred Martin, columnas 1 y 2, páginas 33-35). Por tanto, el conocimiento previo del estado amorfo de la molécula de fórmula I y de compuestos cristalinos de la misma, como el presente en el ejemplo 13 de D1, sugiere la búsqueda de otros estados cristalinos (polimorfos), que conlleven a configuraciones espaciales mas estables, ya que como es bien sabido las configuraciones amorfas frecuentemente resultan altamente inestables debido a que se encuentran en un estado energético que tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina). Es por esto que la obtención de polimorfos corresponde a una tarea rutinaria en el sector químico farmacéutico, sin que la invención reivindicada se aparte o supere principios generales y usuales de manejo experimental.

- La reivindicación 13 se refiere a un procedimiento para preparar una sal cristalina de fórmula I, caracterizado porque comprende disolver la forma amorfa en un solvente adecuado a 20°C, poner en contacto el compuesto disuelto con una base y una sal metálica para formar la sal cristalina de fórmula I y separar y secar a una temperatura de 20°C a 40°C bajo vacío o presión normal.

D1 que es el estado de la técnica más cercano, enseña como pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I con bases por ejemplo de Mg y Ca (Folios 98 y 99) y la obtención de formas cristalinas (folio 102).

El procedimiento reivindicado se diferencia de D1 en que menciona expresamente las etapas que se mencionan a continuación, pero que resultan obvias para un experto en la materia que conozca lo enseñado por D3:

- a) disolución de la forma amorfa en un solvente: etapa enseñada por D3.
- b) hacer reaccionar el compuesto disuelto con una base y una sal metálica: etapa realizada en la práctica común de la Química para obtener cualquier sal.
- c) separación y secado y condiciones de reacción (temperatura): el experto en la materia con el conocimiento previo de la propiedad inherente del polimorfismo de la molécula de fórmula I debida a su estructura atendería las enseñanzas del D3: *eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación), disminución de la temperatura (enfriamiento); agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y*

156

provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas).

En D1 se menciona la formación de sales de los compuestos de fórmula I, cuando estos se hacen reaccionar con bases por ejemplo de Mg y Ca. Las mencionadas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado, puesto que no existe evidencia que permita reconocer que el procedimiento reivindicado posee ventajas que no tuviera el procedimiento para la obtención de las sales conocidas en el estado de la técnica del compuesto de fórmula I.

Es claro entonces, que el fundamento técnico de la reivindicación 13 de procedimiento se deriva de los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia sobre los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización o precipitación constituyen una herramienta para la obtención de moléculas de alta pureza.

- La reivindicación 14 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición, ve afectado su nivel inventivo ya que en D1 se enseñan composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables como las de calcio y magnesio de los compuestos de fórmula I (Folio 98).

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO9939704	1-14	NIVEL INVENTIVO
D ₂	REVISTA	1-14	NIVEL INVENTIVO
D ₃	Libro	1-14	NIVEL INVENTIVO

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que la invención sí especifica y demuestra las ventajas técnicas de las formas cristalinas.
- Se aclara al solicitante que si bien la descripción explica que las formas cristalinas de las sustancias de fármaco pueden resolver o mitigar problemas como la dificultad para formular, inestabilidad y solubilidad no confiable de las formas amorfas, no se ha considerado que estos sean argumentos contundentes o el debido sustento que demuestra los efectos ventajosos de la solicitud ya que estos resultados son los que se esperan de forma obvia en cualquier sal de un compuesto.
- Dice el solicitante que la presente invención se dirige a formas cristalinas de compuestos derivados de N-formil-hidroxilamina y que si bien es cierto que los

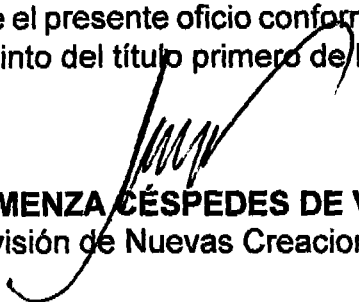
materiales cristalinos pueden presentar características superiores de estabilidad, apariencia y manejo cuando se comparan con sus contrapartes amorfas, también es cierto que no todas las veces una forma cristalina aporta beneficios, por lo cual no resulta relevante saber que una sustancia puede presentar polimorfismo o saber que son deseadas las formas cristalinas sobre las formas amorfas.

- Es conocido por una persona medianamente versada en la materia que la formación de sales puede llevar a la obtención de compuestos cristalinos que son procesados y purificados de una mejor manera porque como se demostró en el anterior artículo 45, estos últimos son generalmente mas estables que las formas amorfas ya que el estado energético de las configuraciones amorfas (altamente inestables) tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina), lo que conduciría a la tarea común de investigar la obtención de estados estables como los cristalinos (polimorfos); llegando así a la obtención de las formas cristalinas reivindicadas con evidente expectativa de éxito. Adicionalmente, a diferencia de lo mencionado por el solicitante, no existe evidencia que permita establecer que las formas cristalinas de los compuestos derivados de N-formil hidroxilamina de fórmula I, presenten características mejoradas de estabilidad, solubilidad y pureza, como prueba de la estabilidad de su configuración cristalina.
- Dice el solicitante que las ventajas de los compuestos cristalinos reclamados radican en que pueden ser manejados y procesados de una manera conveniente y que mostraron estabilidad química en términos de vida de almacenamiento ya que son más estables a través del tiempo.
- Se recalca al solicitante que lo que se espera de una sal de un compuesto o de su forma cristalina es precisamente que a través de su mejor procesamiento, el producto final sea más estable en el tiempo. Sin embargo se desea precisar en este punto que no se presentan en sus respuestas dichos estudios de estabilidad.
- Dice el solicitante que si una persona medianamente versada en la técnica combinara las enseñanzas de D1 con lo divulgado en los libros D2 y D3, no encontraría ninguna motivación para obtener las sales cristalinas de la invención en estudio, dado que D1 no enseña ni sugiere un proceso con condiciones similares y las anterioridades D2 y D3 únicamente hacen mención a la teoría general de polimorfos.
- Debido a que D2 como lo indica el solicitante hace mención solamente a la teoría general de polimorfos, se cambia este documento por "journal of pharmaceutical sciences" que menciona específicamente que a partir de un compuesto base se obtienen sales farmacéuticamente aceptables de Ca, Zn y Mg, tal como se reivindica en la presente solicitud para un compuesto ya conocido como se enseña en D1. Por lo tanto el compuesto reivindicado por la solicitud resulta obvio a partir de D1 y D2, lo cual sumado a lo enseñado por D3 también deriva evidentemente el procedimiento de obtención de estas sales cristalinas.
- Dice el solicitante que ninguno de los documentos sugiere que se pueda tener una sal cristalina como las mencionadas por la invención (remite al ejemplo 2) y que ninguno de los documentos sugiere que se pueda obtener una sal cristalina con patrones como el ejemplo 2 de la descripción y que no es evidente a partir de los documentos D1, D2 (del anterior concepto) y D3 que halla algún proceso similar y patrones de rayos X con características similares a las presentadas.

- Con respecto al nivel inventivo de la solicitud se remite al solicitante al análisis de patentabilidad del presente concepto, donde se concluye que no se evidencia dicho requisito, ni en el compuesto, ni en el proceso y por ende tampoco en la composición. De otro lado los patrones mostrados evidencian que se obtiene una sal alternativa para el compuesto, pero que el núcleo estructural o molecular del mismo que es la característica esencial por la cual se evalúa si un compuesto es nuevo o no o si tiene nivel inventivo o no, sigue siendo igual.
- Dice el solicitante que una persona medianamente versada en la técnica no habría hecho un esfuerzo por mejorar la situación planteada en D1 ya que allí no se mencionan inconformidades con los polimorfos mencionados y que los cristales que se obtienen en los ejemplos se encuentran más encaminados a la determinación de la formula estructural que en emplearlos como materia prima en formulaciones.
- Se remite al solicitante a la reivindicación 1 de D1 en donde se preparan composiciones con el compuesto reivindicado lo cual se menciona igualmente en la página 23 en donde también se tienen en cuenta las composiciones a elaborar.

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 60 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
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

31 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1609	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--