

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-001246-00005-0000

Fecha: 2009-08-05 17:19:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 06-001.246

Solicitud de patente de invención titulada: "SAL DE ISETIONATO DE UN
INHIBIDOR SELECTIVO DE CDK4"

Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

Nuestra Ref.: P2006/0002

RESPUESTA AL OFICIO No. 5195 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 131, DE FECHA 8 DE MAYO DE 2009

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud.

121

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
8-9	Eliminadas.
6 y 7	Se indica que los solventes son miscibles en agua, como los alcoholes MeOH, EtOH.
16-21	Eliminadas

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que en la Reivindicación 6 no es clara la expresión “el segundo solvente que es igual o diferente al primer solvente”.

b- Con el ánimo de dar mayor claridad a la presente solicitud, en las Reivindicaciones 6 y 7 se especifica que los solventes empleados en el método de la invención son miscibles en agua y son preferiblemente alcoholes como el metanol y el etanol, tal como se ilustra en los ejemplos.

3. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 16-21 no son patentables por que se refieren a métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 16-21 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que el procedimiento de la invención debería describirse más detalladamente.

b- Me permito anotar que el proceso reclamado en la Reivindicación 6 del Capítulo Reivindicatorio Modificado define de manera suficiente la secuencia completa de etapas necesarias para preparar los compuestos de la invención. Así, una persona versada en la materia puede identificar claramente el alcance de dicho proceso.

29 122

Es importante también aclarar que en las reivindicaciones no es necesario incluir elementos NO ESENCIALES de la invención reclamada, como son, por ejemplo, las condiciones específicas necesarias para llevar a cabo el procedimiento inventivo reivindicado. Por el contrario, y con el fin de presentar claramente las propiedades novedosas e inventivas de la invención, las reivindicaciones deben limitarse a los elementos característicos que lo diferencian del estado de la técnica. Incluir elementos y condiciones específicas NO ESENCIALES en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar la amplitud del concepto desarrollado.

Vale la pena aclarar el rol del Capítulo Descriptivo, que es el de proveer suficiente información para que una persona versada en la materia pueda eventualmente repetir la invención, y el de las Reivindicaciones, es establecer el alcance de la invención y de la protección otorgada. En éste caso en particular, el Capítulo Descriptivo define las condiciones preferidas para llevar a cabo los procedimientos reivindicados. Adicionalmente en los Ejemplos de la Descripción se muestra explícitamente cómo obtener los compuestos reclamados, incluyendo los procedimientos y condiciones específicas.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Europa (EP1648889) y Estados Unidos (US7345171), Australia (AU20011252482).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 735 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que ese Despacho emita un segundo examen de fondo donde se pronuncie sobre los requisitos de patentabilidad, en particular respecto de la novedad y el nivel inventivo. De lo contrario, ruego se tengan por cumplidos tales requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

012A.
SM

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

1. Una sal de isetionato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona.
2. La sal isetionato de la Reivindicación 1 que comprende una sal de mono-isetionato de la Forma A.
3. Una sal de isetionato de la Reivindicación 1 que comprende una sal de mono-isetionato de la Forma B.
4. La sal de isetionato de la Reivindicación 1 que comprende una sal de mono-isetionato de la Forma D.
5. Una forma farmacéutica que comprende una sal de isetionato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. Un método para preparar una sal de isetionato cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona, que comprende:
 - combinar una solución de ácido isetiónico y un primer disolvente con una dispersión de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona y agua para producir una primera mezcla;
 - liofilizar la primera mezcla para dar una sal amorfa;
 - mezclar la sal amorfa con un segundo disolvente para producir una segunda mezcla que incluyen una sal de isetionato cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona, siendo el segundo disolvente el mismo o diferente que el primer disolvente;donde dichos disolventes se seleccionan entre solventes miscibles en agua, tales como alcoholes y preferentemente entre MeOH y EtOH;

125

- opcionalmente calentar la segunda mezcla, refrigerar la segunda mezcla, o calentar y refrigerar la segunda mezcla;

7. Un método para preparar una sal de isetionato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona que comprende:

- proporcionar un cristal de semilla de una forma de sal de isetionato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona;

- añadir el cristal de semilla a una dispersión de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona y un primer disolvente para producir una primera mezcla;

- combinar la primera mezcla con una solución de ácido isetiónico y un segundo disolvente para producir una segunda mezcla que incluye la sal de isetionato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona; y

- opcionalmente calentar la segunda mezcla, enfriar la segunda mezcla, o calentar y enfriar la segunda mezcla;

donde dicho primero y segundo disolvente se selecciona entre solventes miscibles en agua, como alcoholes y preferentemente entre MeOH y EtOH.

8. El método de las Reivindicaciones 6 ó 7, en el que el primero y el segundo disolvente es MeOH.

9. El método de las Reivindicaciones 6 ó 7, en el que la primera o segunda mezcla, respectivamente, se producen por combinación de cantidades aproximadamente equimolares de ácido isetiónico y 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona.

10. El método de la Reivindicación 6 ó 7 que comprende además agitar la segunda mezcla a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 06 01246

Clasificación Internacional (IPC): C07D 471/04, A61K 31/519, A61P 35/00.

Concepto Técnico No. 2729

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

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/002152</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>28/06/2004</u>

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 48 a 81 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 124 a 126 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 US 60/486,351 del 11/06/2003.

Respuesta del solicitante: Folios 120 a 126.

2. Objeto de la invención

Título: SAL DE ISETIONATO DE UN INHIBIDOR SELECTIVO DE CDK4.

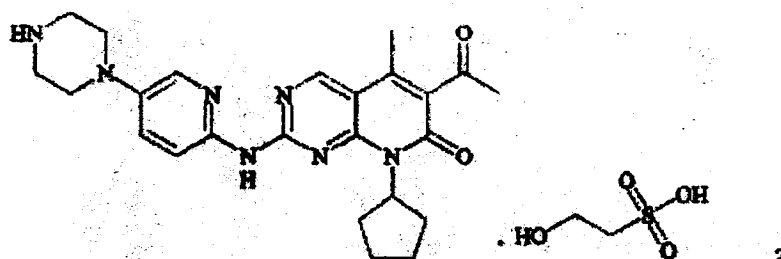
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste formas salinas de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona, de fórmula 2.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer sales del de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (fórmula 2) como inhibidores selectivos de kinasa CDK4 y tengan utilidad en la terapia del cáncer

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona el compuesto de fórmula 2, procesos para su preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicación 1: Una sal de isetonato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona de fórmula 2



Reivindicaciones 2 a 4: Sales de las formas A, B y D de fórmula 2.

Reivindicación 5: Una forma farmacéutica que comprende una sal de isetonato de fórmula 2 junto con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Reivindicaciones 6 a 13: Un método para preparar una sal de isetonato cristalina de fórmula 2.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 471/04, A61K 31/519, A61P 35/00.

3. De la solicitud de patente

Descripción: (artículo 28 D 486)

La descripción divulga de manera clara y completa la invención para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto cumple con el requisito de claridad de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones: (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 13 son claras, concisas, están enteramente sustentadas en la descripción y cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción según el artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud de patente comprende solo una invención y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

El objeto de la solicitud puede ser considerado como una invención de acuerdo al artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 13 de la solicitud no se encuentra dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas en el artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 13, no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. 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 13 de la solicitud se refieren a sales del compuesto de fórmula 2, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos, los procesos de síntesis y las composiciones farmacéuticas reivindicadas en la solicitud, con las presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos, ni procesos de síntesis, ni composiciones farmacéuticas idénticas a las de la solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de novedad según el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 13 de la solicitud se refieren a sales del compuesto de fórmula 2, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

El estado de la técnica revela el 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona como base libre y sales mono y diclorhidrato. Estos compuestos presentan una pobre solubilidad en agua (9 µg/mL), problemas de higroscopicidad y una baja biodisponibilidad, lo cual las hace inadecuadas en procesos farmacéuticos a gran escala.

La presente invención describe una nueva sal isetionato del 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona y sus formas cristalinas A; B y D que proporciona ventajas significativas con respecto a las del estado de la técnica, entre ellas, que no presentan problemas de higroscopicidad y una excelente solubilidad en agua (180 mg/mL), siendo así más idóneas en procesos y desarrollo de productos farmacéuticos, lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para un técnico medio versado en el estudio de este tipo de compuestos.