

Clarke, Mod

COLOMB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019211- -00006-0000

Fecha: 2010-09-29 16:26:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

P-1984

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **06.019.211**

Solicitud de patente a nombre de **The Procter & Gamble Company**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada de la sociedad **The Procter & Gamble Company**, domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8790 notificado por fijación en lista el 9 de julio de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2314, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 – 20 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Las modificaciones buscan superar las objeciones presentadas a claridad de las reivindicaciones

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y novedad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando que las expresiones “base inorgánica” y “ácido inorgánico” carecen de claridad y son demasiado amplias. Al respecto, el solicitante quisiera aclarar que no busca protección para una base o un ácido inorgánicos en particular por lo que, a su juicio, no es necesario definir una base o un ácido inorgánico particular ya que cualquiera de los conocidos en el estado del arte funcionan.

El examinador también objeta el uso del término “aproximadamente”, por lo que se corrige el capítulo reivindicatorio para eliminar dicha expresión.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, a la luz de lo divulgado

P-1984

por la anterioridad US 2002002282 (en adelante D1). El examinador argumenta que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia, sería obvio modificar algunas de las condiciones secundarias del proceso de D1 para obtener una forma particular de cristales de risendronato. Al respecto, el solicitante quisiera comentar lo siguiente.

Con el fin de establecer las diferencias entre la anterioridad D1 y la presente solicitud, es necesario entender con mayor profundidad los problemas que enfrenta el técnico en la materia para fabricar hemipentahidrato de risendronato. Aunque el hemipentahidrato es la forma termodinámicamente preferida a temperaturas bajas, el monohidrato es preferido a temperaturas altas y también es la forma cinéticamente preferida.

Como se establece en el ejemplo 2 de D1, el monohidrato es favorecido manteniendo la suspensión a 70°C o enfriando la solución rápidamente con isopropanol frío. El hemipentahidrato se produce selectivamente enfriando lentamente la solución con el isopropanol antisolvente, ver ejemplo 1 de D1. Aunque este es un método confiable si el proceso se controla cuidadosamente, a gran escala la falta de homogeneidad en el mezclado puede llevar a la formación del monohidrato mediante la aparición de enfriamiento extremo localizado.

El proceso de la presente invención busca proporcionar una solución al problema de producir el hemipentahidrato **libre de monohidrato**, suministrando un proceso que es menos susceptible a las variaciones en un proceso a gran escala.

Una primera diferencia entre las presentes reivindicaciones y la anterioridad D1, es que en la presente invención el risendronato se disuelve primero en una mezcla de isopropanol y agua. En D1 el único solvente presente inicialmente es agua. Debido a la presencia inicial de isopropanol en el presente caso, el pH debe ajustarse a un valor mayor que el de D1 con el fin de obtener una solución, algo que no se anticipa en D1 y no es obvio para el técnico en la materia y constituye la segunda diferencia con el estado de la técnica.

Una tercera diferencia es que la temperatura a la que inicia la nucleación en la presente invención también es menor (50-60°C) comparado con los ejemplos de D1 (60-75°C). La nucleación se inicia por el ajuste del pH y no por la adición del anti-solvente, como sucede en D1, puesto que éste ya se encuentra presente en la solución del proceso en estudio.

El solicitante ha encontrado que esto no genera los problemas de uniformidad en el mezclado que si aparecen en la anterioridad D1. Por lo tanto, el proceso reclamado es una solución alternativa al problema de escalado industrial de procesos para la obtención del hemipentahidrato de risendronato.

Complementando lo expuesto anteriormente, el solicitante quisiera insistir en el hecho que la existencia de un proceso para la obtención de una forma cristalina, no anula automáticamente cualquier variación sobre dicho proceso que resulte ser más eficiente o selectiva. La formación de formas cristalinas específicas depende de muchas variables

110
#7

3

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

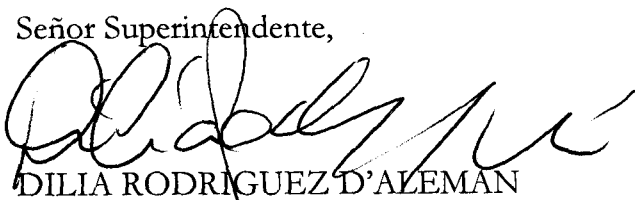
y cualquier alteración puede generar una forma no deseada. Desarrollar un proceso selectivo para la producción de formas específicas de compuestos químicos determinados, no es algo que se derive de manera obvia simplemente porque ya se conocen las técnicas generales de cristalización, menos aún cuando dichas técnicas generales precisamente presentaban los inconvenientes que ahora se superan con las pequeñas pero para nada obvias variaciones que el solicitante ha realizado al proceso de obtención de hemipentahidrato de risendronato. Si esto fuera cierto, no sería necesario recurrir a la gravedad cero del espacio exterior para obtener cristales de ciertas proteínas, ya que cualquier método divulgado en un libro de texto sería suficiente.

Retomando los argumentos anteriores, a la luz de lo dicho al final del numeral 6.1 por el examinador, el nivel inventivo de la presente solicitud queda demostrado pues existe un efecto mejorado y sorprendente en el nuevo procedimiento, el cual consiste en producir selectivamente el hemipentahidrato de la sal de risendronato con mínimas cantidades de monohidrato.

Finalmente y aún cuando el solicitante es consiente del contenido del Artículo 4bis del Convenio de París establece la independencia de las patentes obtenidas para la misma invención en diferentes países, consideramos importante señalar que la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud han sido reconocidos en Estados Unidos y en la Oficina de Patentes Europea, toda vez que se ha otorgado la patente a esta invención bajo los números US 7.002.014 y EP 4778281.8

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y nivel inventivo respecto al proceso expuesto en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

REIVINDICACIONES

1) Un proceso para la preparación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada, el proceso comprende los pasos de:

- a. disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- b. calentar la solución a una temperatura entre 50°C y 60°C para formar una solución caliente;
- c. filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
- d. ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4,7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso b. para formar una solución neutralizada;
- e. enfriar la solución neutralizada a una temperatura entre 20°C y 40°C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico;
- f. agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de entre 4,7 y 5,2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada; y
- g. aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratado.

2) Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el porcentaje de alcohol isopropílico a agua en el paso (a) es de 0% a 30%, de preferencia la proporción de alcohol isopropílico a agua en el Paso (a) es de 1:6,7, con mayor preferencia la proporción de alcohol isopropílico a agua en el paso (a) es de 1:5,9 a 1:9,1.

3) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque además la base inorgánica en el paso (a) se selecciona del grupo que comprende NaOH, NaOCH₃ y NaOC(O)CH₃, de preferencia NaOH.

4) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque la temperatura en el paso (b) es de 52°C a 58°C, de preferencia la temperatura es de 55°C.

5) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque además la solución filtrada formada en el paso (c) tiene la misma temperatura que la solución caliente formada en el paso (b).

6) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque además el ácido inorgánico en el paso (d) se selecciona del grupo que comprende HCl , H_2SO_4 y H_3PO_4 , de preferencia el ácido inorgánico es HCl .

7) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la temperatura en el paso (e) es de 20°C a 40°C , de preferencia la temperatura es de 20°C a 30°C , con mayor preferencia la temperatura es de 25°C .

8) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque el ácido inorgánico en el paso (d) se selecciona del grupo que comprende HCl , H_2SO_4 y H_3PO_4 , de preferencia el ácido inorgánico es HCl .

9) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico empleado para formar la lechada madura en el paso (f) se agregan como una mezcla.

10) Un proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico empleado para formar la lechada madura en el paso (f) se agrega por separado de la mezcla y del ácido inorgánico.

11) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico se agregan por separado pero al mismo tiempo.

12) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el alcohol isopropílico y el ácido inorgánico se agregan en porciones alternantes.

13) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el producto aislado en el paso (g) se aísla mediante filtración.

14) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el producto aislado en el paso (g) se aísla mediante la decantación del solvente.

15) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el producto aislado en el paso (g) se aísla por centrifugación.

113
~~110~~

16) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque comprende el paso opcional (c) (i), el cual consiste en:

(c)(i) Agregar a la solución filtrada cristales hemipentahidratados sembrados de la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfonico.

17) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el producto formado en el paso (f) se encuentra en forma cristalina de plaqueta.

18) Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque la lechada de nucleación formada en el paso (e) comprende una mezcla de formas cristalinas monohidratada y hemipentahidratada, el proceso comprende además:

(e)(i) mantener la lechada de nucleación a una temperatura de entre 20°C y 30°C y mantener la lechada a esta temperatura hasta que la forma monohidratada se convierte en la forma hemipentahidratada;
(e)(ii) repetir el paso (e).

19) Un proceso para preparar una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfonico en la forma cristalina hemipentahidratada, el proceso comprende los pasos de:

- a. disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- b. calentar la solución entre 50°C y 60°C para formar una solución caliente;
- c. filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
- d. ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4,7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso b. para formar una solución neutralizada;
- e. enfriar la solución neutralizada a una temperatura entre 20°C y 40°C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico; y
- f. aislar la sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfónico hemipentahidratado.

20) Un proceso para preparar una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxi-etilideno-1,1-bisfosfonico en la forma cristalina hemipentahidratada, el proceso comprende los pasos de:

- a. disolver en una mezcla de alcohol isopropílico y agua, ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico y una base inorgánica en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6, para formar una solución;
- b. calentar la solución entre 50°C y 60°C para formar una solución caliente;
- c. filtrar la solución caliente para formar una solución filtrada;
- d. ajustar el pH de la solución filtrada con un ácido inorgánico a un intervalo de pH de 4,7 a 5, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura en el nivel obtenido en el paso b. para formar una solución neutralizada;
- e. enfriar la solución neutralizada a una temperatura entre 20°C y 40°C para formar una lechada de nucleación de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico; y
- f. agregar a la lechada alcohol isopropílico y suficiente ácido inorgánico para proporcionar un pH de entre 4,7 y 5,2 para formar una lechada madura de una sal del ácido 3-piridil-1-hidroxietilideno-1,1-bisfosfónico en la forma cristalina hemipentahidratada.

115
122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Dilia Rodríguez
Apoderada

ASUNTO Radicación 06 19211
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 004

000635

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2004/022703
Fecha de Presentación Internal. 15/07/2004

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

- 1.1. Descripción: Folios 11 – 28
- 1.2. Rta Solicitante: Folios 115 - 117
- 1.3. Reivindicaciones: Folios 118 – 121
- 1.4. Oposición: Presentada por Tecnoquímicas: Folios 58 - 98
- 1.5. Rta a la oposición: Folios 100 - 103
- 1.6. Prioridad: Presentada en Estados Unidos, el 30.07.03, bajo el número 60/491222

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Proceso para controlar una estructura cristalina de risedronato".

Según las reivindicaciones 1-20 se refiere a un proceso para la preparación de risedronato en la forma cristalina hemipentahidratada que comprende disolver el compuesto con una base orgánica, calentar la solución, filtrar, ajustar pH y calentar, enfriar la solución, agregar alcohol isopropílico y aislar la sal.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un procedimiento alternativo de obtención de risedronato cristalino hemipentahidratado..

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de la presente solicitud.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/675

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Tecnoquímicas, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por Tecnoquímicas se fundamenta en que el documento US 2002/002282 (D1) enseña procedimientos para la obtención de risedronato cristalino hemipentahidrato y monohidrato en solventes como agua e isopropanol usando NaOH, afectando la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

El solicitante argumenta en su respuesta a la oposición que existen diferencias entre lo reivindicado y lo revelado en D1, debido a que el pH es diferente, así como el manejo de la temperatura.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que el documento presentado por la oposición enseña un procedimiento de obtención de formas cristalinas de risedronato, aunque con ciertas diferencias.

En cuanto a la respuesta del solicitante, este demuestra que el procedimiento revelado en D1 no es exacto a lo reivindicado, pero falla en demostrar de manera contundente que la materia reivindicada no es derivación de las enseñanzas de D1.

En conclusión, la oposición presentada es fundada en cuanto al documento citado, y éste se tendrá en cuenta para el análisis de la patentabilidad de la presente solicitud.

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 30.07.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2002002282	"Cristalización selectiva del ácido 3-piridil-1-hidroxietiliden-1,1-bifosfónico de sodio como hemipentahidrato o monohidrato"	03.01.02

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- El documento US 2002002282 (citado en la oposición), revela un procedimiento para obtener hemipentahidrato cristalino de risedronato de sodio que comprende:

- Hacer una solución de risedronato a una temperatura de 60°C
- Ajustar el pH con NaOH a pH 4.7-5.0
- Agregar isopropanol
- Enfriar
- Aislar el producto resultante

Se aprecia que la única diferencia con el procedimiento de la presente solicitud radica en el orden de agregado del isopropanol y en el ajuste de pH con un ácido.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer un procedimiento para obtener risedronato de sodio cristalino hemiheptahidratado, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las el procedimiento de D1, y mediante sus conocimientos usuales en cristalización farmacéutica ajustar ciertas condiciones secundarias, para llegar al procedimiento que se reivindica con la expectativa de que también fueran adecuado para la obtención de hemipentahidrato de risedronato.

Finalmente no se demuestra un efecto mejorado o sorprendente del procedimiento reivindicado en comparación con lo conocido en D1.

El solicitante dice en su respuesta que el problema a solucionar es proporcionar el hemipentahidrato libre de monohidrato, además dice que hay diferencias con respecto a D1: el solvente inicial es agua, el pH se ajusta a un valor mayor que en D1 y la temperatura de nucleación es menor, haciendo del procedimiento algo inventivo.

Se le aclara al solicitante que D1 enseña de manera directa un procedimiento para obtener hemipentahidrato de risedronato, en donde se usa agua, isopropanol a una temperatura entre 50-70°C y ajustando el pH a un valor entre 4.7-5.0, además dice que la temperatura de nucleación y la rata de cristalización son variables críticas para formar el hidrato que se desea, controlándose mediante la proporción de agua, la temperatura y la proporción de solvente; si estas enseñanzas las comparamos con lo reivindicado, vemos que tanto para el ejemplo 1 de D1 como para el procedimiento reivindicado el pH de nucleación es el mismo (4.7-5.0) y se enfría la solución hasta 25°C, por lo tanto, la diferencia entre los dos procedimientos es el orden para agregar el isopropanol, por lo tanto, una persona versada en la materia, intentaría de manera obvia buscar alternativas obvias a lo reivindicado en D1, para este caso cambiar el orden de agregado del isopropanol, y llegar al procedimiento reivindicado con la expectativa de obtener el hemihidrato de risedronato, libre del otro hidrato. Finalmente, se insiste en que no hay evidencias de un efecto mejorado o un efecto sorprendente del procedimiento reivindicado en comparación con el revelado en D1.

118
125

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 2002002282	1-20	Nivel Inventivo

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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 ENE. 2011

CONCEPTO TECNICO No. 4463	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--