



No. 12-151303- -00007-0000

Fecha: 2014-04-21 16:42:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Alejandro Moure
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Licheona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 12-151.303

Solicitud de patente de invención titulada: "POLIMORFOS Y SOLVATOS
DE CLORHIDRATO DE 4-[2-[[5-METIL-1-(2-NAFTALENIL)-1H-
PIRAZOL-3-IL]OXI]ETIL]MORFOLINA"

Solicitante: LABORATORIOS DEL DOCTOR ESTEVE, S.A.

Nuestra Ref.: P2012/000095

RESPUESTA AL OFICIO No. 688, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 004

DE FECHA 28 DE ENERO DE 2014

(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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente junto con esta solicitud.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se incluyen las limitaciones de la Reivindicación 2 en la Reivindicación 1;
- la antigua Reivindicación 16 (actual Reivindicación 15) ha sido modificada para reclamar un proceso en lugar de un uso;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia se reenumeran de acuerdo a los cambios realizados.

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- i) La Examinadora señala que la Reivindicación 16 reclama materia no patentable.

ii) Adicionalmente, la Examinadora sostiene que la Reivindicación 1 no caracteriza las estructuras cristalinas de una manera adecuada, lo que no permite identificar de manera clara las formas reclamadas, debido a esto, la Examinadora menciona que una forma cristalina se puede caracterizar de manera apropiada por sus parámetros fisicoquímicos.

b- Considero superadas las objeciones respecto a las Reivindicaciones 1 y 16, en tanto la Reivindicación 1 ha sido modificada para reclamar una forma sólida que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado por los picos característicos, mientras que la antigua Reivindicación 16 (actual Reivindicación 15) ha sido modificada para reclamar un proceso y no un uso, lo que corresponde con materia completamente patentable.

3. a- La Examinadora afirma que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, debido a que el concepto desarrollado por la presente invención contiene 7 grupos inventivos, los cuales son:

1. forma solidas polimórficas o solvatadas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina;
2. procedimiento para la preparación de la forma de fase I;
3. procedimiento para la preparación de la forma de fase II;
4. procedimiento para la preparación de la forma de fase III;
5. procedimiento para la preparación de la forma de fase VI;
6. procedimiento para la preparación de solvato de dioxano;
7. procedimiento para la preparación de solvato de cloroformo.

b- En respuesta a la objeción formulada por la Examinadora, respetuosamente me permito señalar en primer lugar que el clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-

il|oxi|etil]morfolina no ha sido descrito de forma particular en el arte previo, ya que solamente hay divulgaciones de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en forma de base libre, siendo este compuesto un aceite.

El concepto inventivo general reside en la provisión de formas sólidas derivadas de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Dado que la presente solicitud describe y caracteriza por primera vez formas sólidas polimórficas o solvatadas de su clorhidrato, el concepto inventivo general no estaría anticipado sino que sería una característica diferenciadora común frente al arte previo. Por tanto, la Examinadora debe conceder que existe unidad de invención.

Desde otro punto de vista, puede considerarse que el polimorfo I es un producto final y que los polimorfos II, III, IV y los solvatos de dioxano y cloroformo son intermediarios para la obtención de dicha forma cristalina I. Dado que el producto final (polimorfo I) se obtiene directamente de los productos intermedios que comprenden los mismos elementos estructurales esenciales, por lo tanto debe considerarse que hay unidad de invención entre ellos.

Además, dado que en el presente Examen de fondo la Examinadora menciona el documento de la Dra. Sofia Papathoma (*Patenting Polymorphs at the European Patent Office, Dr. Sofia Papathoma; Barcelona, June 19th-21st 2006*), desco poner de manifiesto que la Oficina Europea de Patentes (EPO) no ha considerado falta de unidad de invención en la solicitud europea de la misma familia (solicitud EP11702056.0).

4. a- La Examinadora argumenta que la publicación WO2006/021462 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud, debido D1 da a conocer las características esenciales de la invención aquí referida, como se puede apreciar en el siguiente cuadro:

Características esenciales	D1
Forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina	Un compuesto cristalino o un solvato de la sal de adición clorhidrato de de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (Pág. 15, ejemplo 61; Pág. 16, líneas 6 a 19; Pág.17; líneas 5 a 9).

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora sostiene que, toda vez que D1 da a conocer al compuesto 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, el cual puede estar en forma de sal, preferiblemente en forma de clorhidrato, que se puede obtener mediante la adición de ácido clorhídrico al compuesto en su forma base, bien sea en presencia de agua o en un solvente

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

orgánico (isopropanol) dando lugar a la formación de solvatos, las Reivindicaciones 1 y 18 de la presente solicitud han sido anticipadas y por lo tanto carecen de novedad.

b- Considero superada la objeción de la Examinadora en tanto la Reivindicación 1 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En particular, la Reivindicación 1 reclama específicamente una forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, seleccionada del grupo que consiste en:

a. una forma de fase I polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 y 30,9;

b. una forma de fase II polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,776, 11,629, 14,558, 15,737, 15,891, 16,420, 16,740, 17,441, 17,635, 18,056, 18,219, 19,232, 19,712, 20,140, 20,685, 21,135, 21,889, 22,108, 22,478, 22,763, 23,219, 23,454, 23,782, 24,689, 25,065 y 25,671;

c. una forma de fase III polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,437, 5,714, 10,918, 11,546, 12,704, 13,344, 13,984, 14,505, 15,606, 15,824, 16,164, 16,646, 17,333, 17,837, 18,719, 18,878, 19,236, 19,533, 20,142, 20,689, 21,337, 22,008, 22,929, 23,596, 24,748, 25,064, 25,207, 25,737 y 26,148;

d. una forma de fase IV polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,805, 11,685, 15,559, 15,804, 16,397, 16,879, 17,357, 17,465, 17,621, 19,112, 19,435, 19,923, 21,224, 21,987, 22,167, 22,412, 2,852, 23,059, 23,359, 23,855, 24,092, 25,722, 26,054, 26,649 y 27,780;

e. un solvato de dioxano que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 4,734, 9,317, 11,390, 13,614, 14,290, 14,815, 16,211, 16,432, 16,782, 17,741, 18,056, 18,329, 18,724, 19,070, 19,494, 20,436, 20,762, 21,587, 22,000, 22,935, 23,084, 23,551, 23,891, 24,721 y 25,078; y

f. un solvato de cloroformo que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 11,370, 13,396, 14,048, 15,010, 15,303, 16,117, 16,804, 17,040, 17,830, 18,029, 18,661, 18,859, 19,190, 20,150, 20,434, 21,424, 22,279, 22,871, 23,449, 23,918, 24,343, 24,709, 24,820, 25,459 y 26,199;

obteniéndose los valores de 2θ usando radiación de cobre ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

En este orden de ideas, es claro que D1 no divulga específicamente las características estructurales de la presente invención. En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, **nada** en D1 divulga, enseña o describe explícitamente y sin ambigüedades las características esenciales de la forma sólida polimórfica aquí reclamada, por lo tanto, la materia reclamada en la presente solicitud es novedosa frente a D1.

5. a- La Examinadora argumenta que la publicación (D1) y los documentos “Crystalline solids” (D2) y “General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective” (D3), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1-10 y 18 de la presente invención.

i) La Examinadora evalúa el nivel inventivo de la presente solicitud a partir de la metodología empleada por la Dra. Sofia Papathoma (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³). A partir de dicho análisis, la Examinadora establece que D1 es el arte previo más cercano a la presente invención debido a que divulga el compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, el cual puede estar en forma de sal, preferiblemente en forma de clorhidrato, que se puede obtener mediante la adición de ácido clorhídrico al compuesto en su forma base, bien sea en presencia de agua o en un solvente orgánico (isopropanol) dando lugar a la formación de solvatos.

La Examinadora señala que la diferencia entre la presente invención y D1 es que las formas cristalinas y solvatos de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina reivindicados exhiben los picos característicos de los espectros de difracción de rayos X, mientras que en la presente invención si se incluye dicha caracterización.

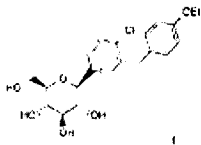
¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

³ Sofia Papathoma, Ph.D., Patenting Polymorphs at the European Patent Office, 2006 (Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/40453447/Patenting-Polymorphs-at-the-European-Patent-Office>)

La Examinadora también argumenta que D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras salinas de una molécula y da a conocer avances en la identificación, predicción, y caracterización de polimorfos.

Adicionalmente, la Examinadora presenta un cuadro comparativo de la presente solicitud frente al arte previo mencionado:

Características esenciales	D1	D2
Forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina		Enseña los avances en la identificación y caracterización de hidratos y solvatos (pág. 15). Indica que aproximadamente la tercera parte de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos cristalinos. (pág. 15, introducción a los solvatos e hidratos)
Selecciónada del grupo que consiste de las fases I, II, III, IV, un solvato de dioxano, un solvato de cloroformo, que presentan los valores de 2θ especificados usando radiación de cobre (CuKα, 1.54060 Å)	No lo divulga	Describe las diversas propiedades fisicoquímicas que permiten la caracterización de un cristal, entre las que se encuentra la difracción de rayos X en polvo (pág. 5, col. derecha).

De acuerdo con la anterior comparación, la Examinadora sostiene que no es posible concluir que la identificación de una nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva alguna, debido a que la molécula misma ya había sido sintetizada y divulgada con anterioridad, dado que la identificación de nuevas formas cristalinas reclamadas y caracterizadas fisicoquímicamente no representa un avance técnico real toda vez que la presente solicitud no demuestra las ventajas reales de las formas cristalinas del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina frente a los compuestos ya divulgados en el arte previo.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia se vería lo suficientemente motivada para aplicar los métodos y conocimientos que revela D2 al compuesto clorhidrato 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina para encontrar nuevas formas cristalinas del mismo, lo que hace que la Reivindicación 2 carezca de nivel inventivo.

ii) Adicionalmente, la Examinadora concluye que la Reivindicación 3 carece de nivel inventivo frente a D1 y D3 al comparar las características esenciales de dicha reivindicación frente al arte previo:

Características esenciales	D1	D3
Proceso para preparar la forma de fase (I) polimórfica que comprende:	El compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina puede presentar diferentes formas polimórficas(Pág. 17).	Da a conocer los métodos de preparación de sólidos cristalinos
Disolver clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente adecuado y evaporar el disolvente	No lo divulga.	La cristalización de APIs es llevada a cabo de manera más frecuente a partir de soluciones en estado líquido y las estrategias y conceptos han sido revisadas a fondo en la literatura. (Págs. 262 a 265)

En particular, la Examinadora afirma que D1 da a conocer la obtención de formas polimórficas de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, mientras D3 revela que la búsqueda y el control de las formas de estado sólido ha motivado el desarrollo de nuevos métodos de cristalización a partir de soluciones líquidas, fluidos supercríticos y sólidos a través de métodos sin disolvente. Adicionalmente, la Examinadora señala que D2 enseña que la cristalización de APIs se realiza con mayor frecuencia a partir de soluciones en estado líquido.

La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia a partir de D2 se encontraría motivada a aplicar el proceso de cristalización con solventes para elaborar cristales alternativos del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1h-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina utilizando diversos solventes orgánicos o sus mezclas, con lo cual llegaría al objeto de la Reivindicación 3, por lo cual, la misma se considera obvia.

b- i) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención me permito señalar lo siguiente, de acuerdo a la aproximación problema solución en polimorfismos⁴ que aplica la misma Examinadora.

D1 puede considerarse el documento más cercano del arte previo a la presente invención, dado que describe 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en forma de base libre (aceite). La diferencia entre la presente invención y D1 se basa en que el compuesto no está en forma de base libre sino como sal de hidrocloreuro en forma sólida polimorfa o solvatada.

El efecto técnico derivado de dicha diferencia técnica es la **gran estabilidad** de la forma cristalina I. Las otras formas polimórficas, es decir, las formas polimórficas II, III y IV, y las formas solvatadas sólidas de cloroformo y dioxano, son útiles para la obtención de la forma I.

⁴ Sofia Papathoma, Ph.D., Patenting Polymorphs at the European Patent Office, 2006 (Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/40453447/Patenting-Polymorphs-at-the-European-Patent-Office>)

Por lo tanto, de acuerdo con documento más cercano del arte previo, el problema técnico objetivo debe considerarse como la obtención de una forma derivada del compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina con propiedades mejoradas, como por ejemplo con una alta estabilidad.

El problema lo resuelve la presente invención tal y como se demuestra, por ejemplo, en los ejemplos 1.8 y 1.9 y las figuras 7, 18 y 19, donde la figura 7 muestra espectros de ¹H-RMN de varios ejemplos de la forma I que se molieron en un mortero de ágata comprobándose por los mencionados espectros que no hay pérdidas de HCl o descomposición de las muestras.

El Ejemplo 1.8 y el espectro de PXRD mostrado en la figura 18 demuestran la estabilidad de la fase I al moler el compuesto en diclorometano. El Ejemplo 1.9 y el espectro de PXRD de la figura 19 demuestran también la estabilidad del compuesto tras someterlo a una presión de 30 toneladas hasta durante 90 minutos. En mi opinión, no hubiera sido obvio solucionar el problema objetivo con el compuesto de la presente invención por los siguientes motivos:

ii) Adicionalmente, partiendo del arte previo, una persona medianamente versada en la materia no hubiera esperado obtener una forma sólida altamente estable como la forma polimórfica I al obtener el clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Dicha alta estabilidad debe considerarse por tanto un efecto inesperado propio de la forma polimórfica I. Tal y como se indica en el documento de la Dr. Sofia Papathoma: *“inventive step may be acknowledged if an unexpected effect is shown for the claimed polymorph over the closest prior art.”* Por consiguiente, la fase sólida polimórfica I del clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina debe considerarse inventiva, así como las reivindicaciones 3-10 que definen el proceso de obtención de dicha forma cristalina.

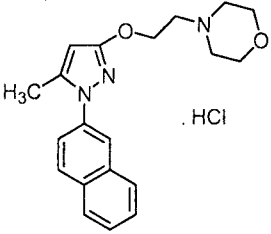
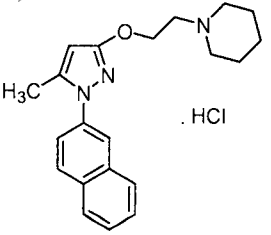
iii) Las formas sólidas II, III, IV y los solvatos de dioxano y cloroformo se emplean como intermediarios en la obtención de la fase I. Por lo tanto, las Reivindicaciones 11, 12, 13, 14 y 15 que definen el procedimiento de obtención de los compuestos intermedios para la obtención de la forma I, también deben considerarse inventivas.

Es más, a partir del arte previo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera elegido el compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina entre los 64 compuestos del documento D1 como compuesto cabeza de serie (*“lead/hit compound”*) para obtener la sal de clorhidrato dado que, tal y como se describe en D1, este compuesto es un aceite (ver ejemplo 61 en D1) y su valor de ligando sigma está entre los más bajos (ver tabla 1 en D1). Por

lo tanto dicha persona no se hubiera visto motivada a modificar al compuesto del ejemplo 61 con expectativas razonables de éxito.

Adicionalmente, adjunto al presente memorial (ver **Anexo 1**) se pueden encontrar evidencias adicionales que demuestran que una persona medianamente versada en la materia nunca hubiera esperado que específicamente la sal hidrocloreto del compuesto 61 de D1 mejoraría las propiedades del compuesto con respecto a otras sales de dicho compuesto, dado que la sal hidrocloreto de otros compuestos diferentes al 61 de D1, por ejemplo los compuestos A y B, no exhiben el punto de fusión más elevado de entre sus sales. Por ejemplo, tal y como se presenta en el Anexo 1, tanto la sal de oxalato como de sulfato del compuesto A son más resistentes a la fusión (más estables) que el hidrocloreto. Para el compuesto B, son otras sales, la sal de metanosulfato y la de sulfato, las que tienen un punto de fusión más alto que el hidrocloreto correspondiente. Estos resultados claramente indican que los resultados obtenidos con el clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina son totalmente inesperados.

Para demostrar lo anterior, me permito incluir a continuación una tabla que compara los valores de hERG y el coeficiente de partición clogP entre el hidrocloreto de la presente invención (P027) y el compuesto 63 del documento D1 (clorhidrato de 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina). Ambos parámetros son aspectos clave en el desarrollo de medicamentos y los siguientes resultados corroboran la idoneidad de P027 para propósitos farmacéuticos en comparación con el compuesto 63 de D1:

COMPUESTO	hERG CI ₅₀ nM	clogP
 P027	>10000	4.0
 Ejemplo 63 en D1	2701.3	5.2

16

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Hace algunos años varios de los medicamentos de mayor éxito fueron retirados del mercado debido a un efecto secundario letal en el corazón humano inducido por la interacción de dichos medicamentos con el canal de potasio cardíaco (hERG). En consecuencia, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) publicó una guía (S7B) en 2002 sugiriendo que, por seguridad cardíaca, se midiese la afinidad al hERG de todos los nuevos fármacos que se probasen preclínicamente. Hoy en día, la evaluación inicial de la seguridad cardíaca para todos los fármacos en desarrollo es una prioridad en la industria farmacéutica. En comparación con los datos obtenidos para el ejemplo 63 de D1 (hERG $CI_{50} = 2701,3 \text{ nM}$), la afinidad del compuesto reivindicado por el canal de hERG es muy baja ($CI_{50} > 10.000 \text{ nM}$) lo que le hace ser un mejor candidato para su desarrollo adicional.

El valor de $\log P$ de un compuesto es el logaritmo de su coeficiente de partición entre el n-octanol y agua: $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{agua}})$. Este valor es una medida bien establecida de la hidrofiliicidad de los compuestos y representa otro criterio utilizado normalmente en el ámbito farmacéutico para evaluar el potencial de una molécula dada para su uso como fármaco. Aquellos compuestos poco hidrófilos, es decir, con valores de $\log P$ alto, dan lugar a una mala absorción o permeabilización. Además se ha demostrado que el valor de $\log P$ de un compuesto no debe ser mayor que 5,0 para tener probabilidades razonables de ser absorbidos. En consecuencia, teniendo en cuenta también el coeficiente de partición $cI.\log P$, el compuesto P027 constituye un candidato más preferido que, por ejemplo, el compuesto estructuralmente similar 63 de D1.

En vista de lo anterior, tanto el $\log P$, como los datos de hERG permiten pronosticar una mejora desde el punto de vista biofarmacéutico en comparación con compuestos muy cercanos al compuesto de la invención descritos en D1. Estas ventajas significativas no pueden predecirse a partir de D1, lo que implica que la presente invención tiene actividad inventiva.

En resumen, según la diapositiva 23 del documento de la Dr. Sofia Papathoma, se demuestra que existen efectos inesperados a la vista del arte previo (D1) por lo que la invención presenta actividad inventiva.

Por último, se debe resaltar que:

- no es obvio ni es posible predecir la existencia y el número de formas cristalinas de un compuesto determinado;
- incluso si se pudiera predecir que existen polimorfos, no existe una enseñanza o sugerencia general que permita predecir al experto en la materia cómo obtener un determinado polimorfo; y

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- no existe ninguna enseñanza o sugerencia en el estado de la técnica para identificar o apreciar las propiedades y características de un polimorfo particular antes de ser identificado.

En consecuencia, tal como apunta la Examinadora en el punto 6 de su análisis de nivel inventivo, la formación de solvatos y cristales no obedece a un diseño racional, en el sentido de que es impredecible. Es por ello precisamente que la presente invención no resulta obvia a la luz del estado de la técnica.

De nuevo, en el caso en estudio, me permito anotar que el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica específicamente reivindicada en la presente solicitud, y la especificidad de los métodos reclamados y sus condiciones, constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una estructura cristalina nueva e inesperada, con efectos técnicos impredecibles, con lo cual se cumple el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. Sin embargo, la Examinadora parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.⁵

Las propiedades sorprendentes expuestas por la forma polimórfica aquí presentada, no pudieron haber sido predichas ni deducidas a partir de las enseñanzas del arte previo, por esto, el polimorfo I reclamado por la presente invención, que reviste nivel inventivo, resulta inesperadamente útil en la preparación de formulaciones farmacéuticas mejoradas que comprendan la sal de clorhidrato del compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

Dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. La Examinadora no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable. Si bien en los medicamentos actuales, o las moléculas candidatas a ser medicamentos, es posible encontrar múltiples formas sólidas, algunas similares, algunas drásticamente diferentes en sus características técnicas, estas formas, son todas candidatas para obtener protección vía patentes de manera individual.⁶ Así las cosas, la investigación de las diferentes formas sólidas de un medicamento puede conducir al

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁶ Sherry L. Morissette, et. Al., "High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids". Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275-300.

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

desarrollo de nuevos productos con propiedades mejoradas, tales como mayor estabilidad, que resultan ventajosos y deseables en operaciones de procesamiento farmacéutico a gran escala.

En conclusión, es evidente que la forma sólida polimórfica aquí reclamada no se encuentra sugerida ni mucho menos motivada por el arte previo citado por la Examinadora, y mucho menos sus características estructurales y sus efectos sorprendentes aquí señalados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, seleccionada del grupo que consiste en:

a. una forma de fase I polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 y 30,9;

b. una forma de fase II polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,776, 11,629, 14,558, 15,737, 15,891, 16,420, 16,740, 17,441, 17,635, 18,056, 18,219, 19,232, 19,712, 20,140, 20,685, 21,135, 21,889, 22,108, 22,478, 22,763, 23,219, 23,454, 23,782, 24,689, 25,065 y 25,671;

c. una forma de fase III polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,437, 5,714, 10,918, 11,546, 12,704, 13,344, 13,984, 14,505, 15,606, 15,824, 16,164, 16,646, 17,333, 17,837, 18,719, 18,878, 19,236, 19,533, 20,142, 20,689, 21,337, 22,008, 22,929, 23,596, 24,748, 25,064, 25,207, 25,737 y 26,148;

d. una forma de fase IV polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 5,805, 11,685, 15,559, 15,804, 16,397, 16,879, 17,357, 17,465, 17,621, 19,112, 19,435, 19,923, 21,224, 21,987, 22,167, 22,412, 2,852, 23,059, 23,359, 23,855, 24,092, 25,722, 26,054, 26,649 y 27,780;

e. un solvato de dioxano que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 4,734, 9,317, 11,390, 13,614, 14,290, 14,815, 16,211, 16,432, 16,782, 17,741, 18,056, 18,329, 18,724, 19,070, 19,494, 20,436, 20,762, 21,587, 22,000, 22,935, 23,084, 23,551, 23,891, 24,721 y 25,078; y

f. un solvato de cloroformo que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ en grados] de aproximadamente 11,370, 13,396, 14,048, 15,010, 15,303, 16,117, 16,804, 17,040, 17,830, 18,029, 18,661, 18,859, 19,190, 20,150, 20,434, 21,424, 22,279, 22,871, 23,449, 23,918, 24,343, 24,709, 24,820, 25,459 y 26,199;

obteniéndose los valores de 2θ usando radiación de cobre ($\text{Cu}_{K\alpha 1}$ 1,54060 Å).

79

2. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I polimórfica según la Reivindicación 1, que comprende:

- a) disolver clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente adecuado, y
- b) evaporar el disolvente.

3. Procedimiento según la Reivindicación 2, en el que se disuelve clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta 120°C y/o se evapora el disolvente a una temperatura que oscila desde -21°C hasta 60°C.

4. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I polimórfica según la Reivindicación 1, en el que se mezclan una disolución que comprende clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina y un antidisolvente adecuado.

5. Procedimiento según la Reivindicación 4, en el que el mezclado se realiza a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta 90°C.

6. Procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el mezclado se realiza mediante una difusión líquido-líquido o una difusión gas-líquido.

7. Procedimiento según la Reivindicación 2, en el que se añade agua a la disolución.

8. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I polimórfica según la Reivindicación 1, en el que se prepara una suspensión que comprende clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

9. Procedimiento según la Reivindicación 8, en el que se mantiene la suspensión a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta 80°C.

10. Procedimiento para la preparación de la forma de fase II polimórfica según la Reivindicación 1, que comprende:

- a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en agua en presencia de cantidades catalíticas de poli(alcohol vinílico), y
- b) evaporar el agua.

11. Procedimiento para la preparación de la forma de fase III polimórfica según la Reivindicación 1, que comprende:

a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en agua o acetona en presencia de cantidades catalíticas de poli(etilenglicol), y

b) evaporar el agua o la acetona;

o que comprende:

a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en agua en presencia de cantidades catalíticas de poli(etilenglicol), y

b) añadir diisopropil éter como antidisolvente.

12. Procedimiento para la preparación de la forma de fase IV polimórfica según la Reivindicación 1, que comprende:

a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en cloroformo en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), polipropileno, poli(estireno-co-divinilbenceno), poli(tetrafluoroetileno), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida y poli(metacrilato de metilo), y

b) añadir diisopropil éter como antidisolvente.

13. Procedimiento para la preparación del solvato de dioxano según la Reivindicación 1, que comprende un procedimiento seleccionado de:

- molienda con gotas de disolvente que comprende:

a) cargar la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina junto con cantidades catalíticas de dioxano en un recipiente de molino de bolas; y

b) moler;

- cristalización en una disolución saturada caliente de dioxano.

14. Procedimiento para la preparación del solvato de cloroformo según la Reivindicación 1, que comprende:

a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en cloroformo en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol), polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), nailon 6/6, polipropileno, poli(tetrafluoroetileno), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida y polisulfona; y

b) o bien evaporar el cloroformo o bien cristalizar en una disolución saturada caliente de cloroformo.

18

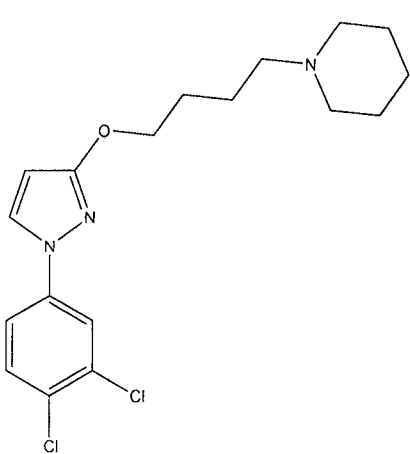
15. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que comprende convertir la forma de fase II polimórfica, forma de fase III polimórfica, forma de fase IV polimórfica, solvato de dioxano o solvato de cloroformo según la Reivindicación 1 en la forma de fase I.

16. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que comprende la etapa de calentar las formas cristalinas fase II, fase III y/o fase IV de este compuesto a una temperatura entre 140°C y 170°C.

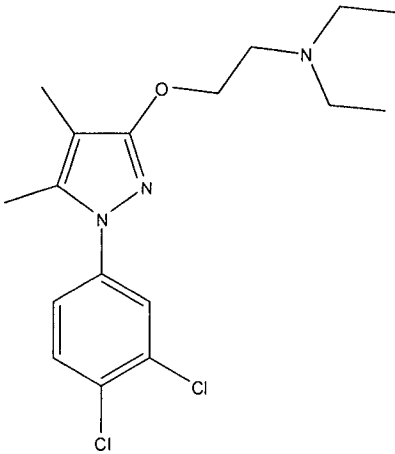
17. Composición farmacéutica que comprende una forma sólida según la Reivindicación 2.

ANEXO 1

BASE COMPOUND	SAL	Punto de fusión (° C)
A	Metanosulfonato	155.10
	Maleato	142.35
	Oxalato	183.45
	Glicolato	98.40
	Malonato	92.45
	Etanosulfonato	131.90
	Clorhidrato	169.25
	Tartrato	113.00
	Sulfato	177.55
	Fumarato	156.50
	Citrato	102.85
B	Metanosulfonato	162.30
	Maleato	98.25
	Glicolato	86.90
	Malonato	95.25
	2-Hydroxisuccinato	91.05
	Etanosulfonato	72.45
	Clorhidrato	144.05
	Tartrato	113.75
	Sulfato	149.50
	Fumarato	139.10
	Citrato	112.35



A (Ejemplo 51*)



B (Ejemplo 45*)