

**OLARTEMOURE**

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-151303- -00010-0000

Fecha: 2014-07-18 12:09:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 20

Olarte  
Moure

Agudelo  
A. Parra  
F. Acosta  
s Rincón  
Guevara  
Alvarado  
Calderón  
Mauricio Ávila  
José J. Dangond  
Cina Cáceres  
Isabella Herrera  
Zaava Ravid  
Alejandro Moure  
Miguel I. Porras  
Catalina Amaya  
Laura M. Escobar  
Lorena Andrade  
Sergio Arboleda  
Carolina Celis  
Catalina Jiménez  
Daniela González  
David A. Ramírez  
Ivonne M. Sierra

Medellín

María C. Múnera  
Eddie Manotas  
Adrián Santamaría

Barranquilla  
Cina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN 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

### RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 35982, notificada por edicto desfijado el 10 de julio de 2014.

#### 1. ANTECEDENTES

1.1. El 28 de enero de 2014 la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) expidió el primer y único examen de fondo notificado por fijación en lista No. 04 del 28 de enero de 2014, correspondiente al Oficio No. 688, objetando la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

1.2. En respuesta al primer examen de fondo, el 21 de abril de 2014, presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 17 reivindicaciones (radicado No. 12-151303-00007-0000).

1.3. La SIC por medio de la Resolución No. 35982, notificada por edicto desfijado el 10 de julio de 2014, niega las Reivindicaciones 1 a 17 por supuesta falta de unidad de invención y nivel inventivo.

## 2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

## 3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo y unidad de invención de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado del 28 de enero de 2014 en mi respuesta al primer y único examen de fondo. El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 10 a 14;
- se eliminó la forma solvatada del polimorfo de la Reivindicación 1, así como la caracterización por difracción de rayos X de las fases II a IV, que fueron integradas a la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 15);
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, se reenumeran de acuerdo con 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. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

3.2 a- La SIC insiste en que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, ya que considera que el concepto inventivo desarrollado contiene los siguientes 7 grupos inventivos:

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.

En respuesta a mis argumentos en respuesta al primer y único examen de fondo respecto a la unidad de invención, la SIC insiste en que los procesos presentados en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a dicha respuesta carecen de unidad de invención ya que éstos son diferentes entre sí y los productos son cristales diferentes, por lo que corresponden a desarrollo de productos diferentes. Así, el Despacho argumenta que cada proceso reivindicado posee características diferentes ya que divulgan procesos para la obtención de sólidos y solvatos diferentes como son las formas Fase I, II, III, IV y los solvatos de dioxano y cloroformo que poseen diferentes propiedades físicoquímicas, por lo que no existe un concepto inventivo común.

b- En respuesta a la objeción formulada por el Despacho, en primer lugar, me permito insistir respetuosamente sobre el hecho 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.

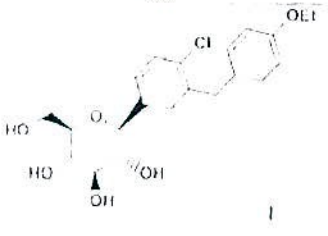
El concepto inventivo general de la presente invención reside en la provisión de formas sólidas derivadas de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Dado que la presente solicitud describe y caracteriza por primera vez formas sólidas polimórficas o solvatadas de su clorhidrato,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

A pesar de lo anterior, y en aras de superar esta objeción, llamo la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en el que se ha eliminado la materia definida anteriormente en las Reivindicaciones 1 (b-f) y 10-14. Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se refiere a la forma polimórfica I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (Reivindicación 1), procesos para su preparación (Reivindicaciones 2 a 11) y una composición farmacéutica de la misma (Reivindicación 12). Por consiguiente, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de unidad de invención.

3.3 a- La SIC insiste en que la patente WO2006/021462 (D1) y los artículos científicos "Crystalline solids"<sup>1</sup> (D2) y "General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective"<sup>2</sup> (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Despacho presenta una tabla comparativa entre las características técnicas de la presente invención junto con D1 y D2, que reproduzco parcialmente a continuación:

| 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). |
| Diferentes fases de los polimorfos (I a IV, solvato de dioxano y cloroformo) y los picos característicos de cada uno.               | No menciona                                                                         | 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).                                                                                               |

<sup>1</sup> Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, and David J.W. Grant, "Crystalline Solids," *Advanced Drug Delivery Reviews* 48, no. 1 (Mayo 2001): 3-26. doi:10.1016/S0169-409X(01)00097-7.

<sup>2</sup> Barbara Rodríguez-Spong et al., "General Principles of Pharmaceutical Solid Polymorphism: A Supramolecular Perspective," *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, no. 3 (Febrero 23, 2004): 241-74, doi:10.1016/j.addr.2003.10.005.

El Despacho evalúa el nivel inventivo de la presente solicitud a partir de la metodología empleada por la Dra. Sofía Papathoma (Patenting Polymorphs at the European Patent Office<sup>3</sup>) reproduciendo exactamente los mismos argumentos y tablas del primer examen de fondo.

A partir de dicho análisis, el Despacho concluye 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, y 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.

El Despacho 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 sí se incluye dicha caracterización.

La SIC añade que el efecto técnico que logra las nuevas configuraciones cristalinas no se puede determinar debido a que la presente invención no presenta información que lo evidencie. Asimismo, agrega que el problema técnico de la presente invención es cómo obtener nuevas formas cristalinas del clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

En cuanto a si el problema técnico fue solucionado o no, el Despacho argumenta que la caracterización de las formas cristalinas presentadas en las Figuras 1 a 43, que divulgan los patrones de difracción de rayos X, RMN de Hidrógeno, Calorimetría Diferencial de Barrido, Análisis Termo-Gravimétrico e Infrarrojo de los cristales no permiten establecer que se haya resuelto ningún problema o que tengan alguna propiedad sorprendente o inesperada al compararse con lo divulgado en D1.

El Despacho 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.

<sup>3</sup> Sofía 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>).

b- La SIC concluye que la Reivindicación 2 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) polimérica 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 revisados a fondo en la literatura. (Págs. 262 a 285). |

En particular, la SIC afirma que D1 da a conocer la obtención de formas polimórficas del 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 SIC argumenta que D2 enseña que la cristalización de APIs se realiza con mayor frecuencia a partir de soluciones en estado líquido.

El Despacho concluye que una persona medianamente versada en la materia a partir de D3 se encontraría motivada a aplicar el proceso de cristalización con disolventes para elaborar cristales alternativos del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina utilizando diversos disolventes orgánicos o sus mezclas, con lo cual llegaría al objeto de la Reivindicación 2, por lo cual, la misma se considera obvia.

c- Finalmente, en respuesta a mis argumentos en mi respuesta al primer examen de fondo, el Despacho sostiene que D1 sí divulga la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina por medio de la adición de ácido clorhídrico a la base libre en agua o en un disolvente orgánico o mezcla de los dos, preferiblemente isopropanol como disolvente orgánico. Sin embargo, a pesar de los argumentos de estabilidad presentados, la SIC insiste en que no existe información relevante que demuestre un efecto técnico inesperado sobre la obtención del compuesto en forma de la Fase I a partir de los cristales aquí reclamados, por lo que el argumento está por fuera del contexto de la materia reclamada.

Respecto a los argumentos de estabilidad, la SIC argumenta que los resultados presentados no se pueden considerar como evidencia de una mejor estabilidad que la sal divulgada en D1, ya que los ensayos de RMN sólo muestran la presencia de la sal reclamada, y añade que ésta es una

herramienta para elucidación estructural, estudios cinéticos y termodinámicos, y que el Capítulo Descriptivo no presenta los últimos.

Adicionalmente, el Despacho agrega que los resultados de caracterización por difracción de rayos X en polvo presentados en el Capítulo Descriptivo se derivan de la naturaleza del estado sólido de la misma. La SIC reitera que *“la formación de polimorfos y solvatos no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico”*<sup>1</sup>. La SIC añade que la formación de cristales obtenidos es producto de un estudio de recristalización sobre la molécula, y que los procesos utilizados para desarrollar dichos polimorfos corresponden a la aplicación de la técnica de recristalización divulgado en D1 y D2, por lo que no resuelve ningún problema técnico.

El Despacho concluye que el hallazgo de identificación de nuevas formas cristalinas no posee nivel inventivo ya que la molécula había sido sintetizada anteriormente. Asimismo, añade que la identificación de nuevas formas cristalinas y su caracterización no representan un avance técnico real porque no existe prueba o ensayo que permita determinar las ventajas de dichas formas polimórficas.

3.4 a- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la SIC sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto mediante el cual la presente invención ahora reclama una forma sólida polimórfica de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que consiste en una forma de fase I polimórfica caracterizada a través de su patrón de difracción de rayos X. Asimismo, es materia de la presente invención los procesos de obtención de dicha forma de fase I polimórfica a partir de las formas polimórficas de fase II, III, IV, un solvato de dioxano y un solvato de cloroformo, así como una composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica fase I de la sal.

b- Ahora bien, teniendo en cuenta el análisis realizado por el Despacho, respetuosamente difiero del análisis realizado, por lo que presento mi propio análisis de acuerdo con la metodología de la Dra. Papathoma para la evaluación de nivel inventivo de formas polimórficas:

<sup>1</sup> Resolución No. 35982, notificado por edicto destijado el 10 de julio de 2014, página 11, segundo párrafo, líneas 6 a 8.

1. **Determinación del estado de la técnica más cercano.** D1 puede considerarse el documento más cercano del estado de la técnica, dado que describe el compuesto 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en forma de base libre (aceite).

2. **Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.** La diferencia entre la invención reivindicada y D1 reside en que el compuesto no está en forma de base libre sino como sal de clorhidrato en forma sólida, concretamente la forma polimórfica I.

3. **Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.** El efecto técnico derivado de dicha diferencia técnica es la gran estabilidad de la forma cristalina I.

4. **Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.** A la vista del documento más cercano del estado de la técnica, 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.

5. **Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.** El problema lo resuelve la presente invención tal y como se demuestra, por ejemplo, en los Ejemplos 1.8 y 1.9 y en las Figuras 7, 18 y 19:

- La Figura 7 muestra espectros de <sup>1</sup>H-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.

Adicionalmente, me permito adjuntar al presente Recurso diversos resultados de estudios de estabilidad (Anexo 2) de la forma polimórfica I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-

naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) de la Reivindicación 1. Así por ejemplo, se estudió la termoestabilidad y la fotoestabilidad de dicha forma polimórfica en condiciones de estrés. Tal como se observa, la forma polimórfica no experimenta ningún cambio a elevadas temperaturas ni tras exposición a luz. Del mismo modo, los resultados obtenidos del almacenamiento del compuesto en condiciones normales a largo plazo (48 meses,  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  /  $60 \pm 5\%$  HR) y en condiciones aceleradas (6 meses,  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  /  $75 \pm 5\%$  HR) ponen de manifiesto la gran estabilidad de esta forma polimórfica.

6. **Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.** No hubiera sido obvio solucionar el problema objetivo con el compuesto de la presente invención por los siguientes motivos:

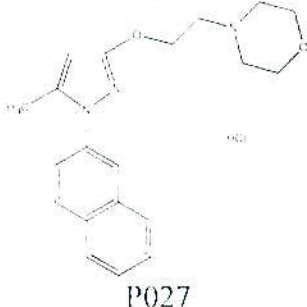
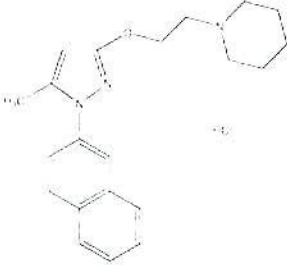
En primer lugar, a la vista del estado de la técnica, la persona medianamente versada en la materia no hubiera esperado obtener una forma sólida altamente estable como la forma polimórfica I al obtener el clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina. Dicha alta estabilidad debe considerarse por tanto como un efecto inesperado de la forma polimórfica I. Tal y como se indica en el documento de la Dr. Sofía 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 2-11, que definen el proceso de obtención de la forma cristalina I, y la Reivindicación 12, que define una composición farmacéutica de la misma.

Es más, 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 de 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, la persona medianamente versada no se hubiera visto motivada a modificar de entre todos los compuestos de D1 específicamente el compuesto del Ejemplo 61 con expectativas razonables de éxito.

Además, como lo mencioné en el punto 5, me permito presentar adjunto al presente recurso el Anexo 2, que presenta evidencias adicionales que demuestran que la persona medianamente versada nunca hubiera esperado que específicamente la sal clorhidrato del Ejemplo 61 de D1

mejoraría las propiedades del compuesto con respecto a otras sales de dicho compuesto, dado que la sal clorhidrato 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 2, tanto el oxalato como el sulfato del compuesto A son más resistentes a la fusión (más estables) que el clorhidrato. Para el compuesto B, son otras dos sales, la sal de metanosulfato y la de sulfato, las que tienen un punto de fusión más alto que el clorhidrato 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**.

Adicionalmente, y en vista que el Despacho desestimó completamente los resultados de los valores de hERG, me permito presentarlos nuevamente como Anexo 1. Así, incluyo nuevamente una tabla que compara los valores de hERG y el coeficiente de partición clogP entre el clorhidrato 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 (valores de hERG y coeficiente de partición clogP) 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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <br>P027             | >10000            | 4.0   |
| <br>Ejemplo 63 de D1 | 2701.3            | 5.2   |

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  $CI_{50} = 2701,3$  nM)**, la afinidad del compuesto reivindicado por el canal de hERG es muy baja ( $CI_{50} > 10.000$  nM) lo que le hace ser un mejor candidato para su desarrollo adicional.

El valor de logP de un compuesto es el logaritmo de su coeficiente de partición entre el *n*-octanol y agua:  $\log(c_{octanol}/c_{agua})$ . Este valor es una medida bien establecida de la hidrofilia de los compuestos y representa otro criterio utilizado normalmente en química médica para evaluar el potencial de una molécula dada para su uso como fármaco. Compuestos poco hidrófilos, es decir, con valores de logP alto, dan lugar a una mala absorción o permeabilización. Además se ha demostrado que el valor de logP 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 el logP, el compuesto P027 constituye un candidato **más preferido que**, por ejemplo, el **Ejemplo 63 de D1**, estructuralmente similar.

En vista de lo anterior, tanto el logP como los datos de hERG permiten pronosticar una mejora desde el punto de vista farmacéutico 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 reviste nivel inventivo.

En resumen, según la diapositiva 23 del documento de la Dr. Sofia Papathoma, se demuestra que existen efectos inesperados a la vista del estado de la técnica (D1) por lo que la invención reviste nivel inventivo.

c- Por último, me permito 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 a la persona medianamente versada en la materia cómo obtener un determinado polimorfo; y
- 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 vista de lo anterior, me permito reiterar que se ha demostrado que la polimórfica I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, no sólo no estaba sugerida en los documentos citados, sino que proporciona un efecto inesperado derivado de su gran estabilidad.

De nuevo, en el presente caso, 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 SIC 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.<sup>5</sup>

Las propiedades sorprendentes expuestas por la forma polimórfica aquí reivindicada, no podían ser previstas ni deducidas a partir de las enseñanzas del arte previo, por esto, el polimorfo I reclamado en la presente invención 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 SIC 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.<sup>6</sup> Así las cosas, la investigación de las diferentes formas sólidas de un medicamento puede conducir al desarrollo de nuevos productos con propiedades mejoradas, tales

<sup>5</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en [http://www.comunidadandina.org/public\\_patentes.pdf](http://www.comunidadandina.org/public_patentes.pdf)).

<sup>6</sup> 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.

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 el Despacho, y mucho menos sus características estructurales y sus efectos sorprendentes aquí señalados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

## 5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

## ANEXOS:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1. Datos comparativos Compuestos A, B y sus sales.
- Anexo 2: Estudios de estabilidad.

14

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

### (Recurso de Reposición)

1. Forma sólida polimórfica de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que consiste en 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 [2 $\theta$  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; obteniéndose los valores de 2 $\theta$  usando radiación de cobre ( $\text{CuK}\alpha$  1,54060 Å).
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 I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina según la Reivindicación 1 que comprende convertir 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 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;

b) 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;

c) 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;

d) 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

e) 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 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 según la Reivindicación 1.

11. 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 según la Reivindicación 1 que comprende la etapa de calentar las formas cristalinas fase II, fase III y/o fase IV de este compuesto según se definen en la Reivindicación 10 a una temperatura entre 140°C y 170°C.

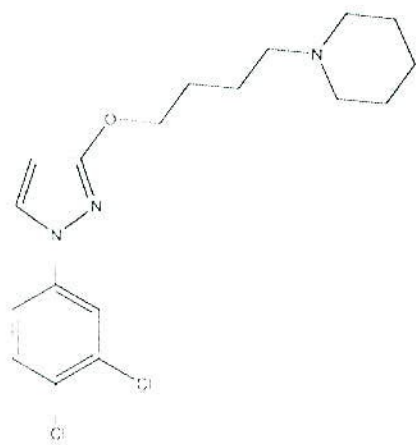
12. Composición farmacéutica que comprende una forma sólida según la Reivindicación 1.

\*\*\*\*\*

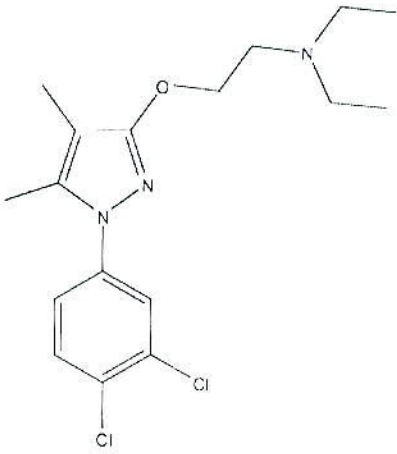
17

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                |
|               | <b>Clorhidrato</b> | <b>169.25</b>         |
|               | Tartrato           | 113.00                |
|               | Sulfato            | 177.55                |
|               | Fumarato           | 156.50                |
|               | Citrato            | 102.85                |
|               | Metanosulfonato    | 162.30                |
|               | Maleato            | 98.25                 |
|               | Glicolato          | 86.90                 |
| B             | Malonato           | 95.25                 |
|               | 2-Hydroxisuccinato | 91.05                 |
|               | Etanosulfonato     | 72.45                 |
|               | <b>Clorhidrato</b> | <b>144.05</b>         |
|               | Tartrato           | 113.75                |
|               | Sulfato            | 149.50                |
|               | Fumarato           | 139.10                |
|               | Citrato            | 112.35                |



A (Ejemplo 51\*)



B (Ejemplo 45\*)

18

**Stress Testing on the P027 phase I form**

A stress testing study was conducted on the drug substance in solid form in order to characterise the thermostability and photostability of P027 phase I form.

Thermostability

P027 phase I form on an open glass-plate was exposed to high temperatures (110°C) for 24 hours. The formation of degradation products was evaluated by HPLC method for impurities (see annex). Results show that the chromatographic profile of the drug substance does not change when the temperature increases considerably.

Therefore, it can be concluded that P027 phase I form is not sensitive to temperature.

Photostability

Two closed glass-plates with a 3 mm thick-layer of P027 phase I form were exposed to 350 kW/m<sup>2</sup> for 60 h in a SUNTEST CP supplied with an ID65 lamp. One of the two plates was wrapped in an aluminium foil in order to protect it from light. A quinine chemical actinometric system was exposed side-by-side to ensure that specific light exposure was obtained, as per ICH requirement. After exposure, no change was observed in the impurity profile of P027 phase I form (HPLC method).

Therefore, it can be concluded that P027 phase I form is not sensitive to light.

**Stability test on P027 phase I form**

Stability testing of the drug substance stored at long term (25 ± 2°C / 60 ± 5% HR) and accelerated conditions (40 ± 2°C / 75 ± 5% HR) packed in a double polyethylene bag and metallic drum is being performed

The parameters tested in these studies include appearance, IR identification, water content, organic impurities and assay (see annex).

Stability testing of P027 phase I form was started on batch reference, which has now been stored for more than three years. Stability results up to 6 months in accelerated conditions and up to 36 months real time are available.

Stability has been tested according to the parameters and acceptance criteria of the specification in force. Results available to date on these studies are shown together with the acceptance criteria and it can be concluded that P027 phase I form is stable.

The following table summarises the study conditions, testing intervals and packaging involved in the stability study.

**Table 1: Summary of the stability testing for P027 phase I form**

| Study conditions      | Testing intervals                     | Packaging                                 |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| 25 ± 2°C / 60 ± 5% RH | 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 months | double polyethylene bag and metallic drum |
| 40 ± 2°C / 75 ± 5% RH | 0, 1, 3 and 6 months                  |                                           |

## Stability Data

The stability results available are summarised in the tables 2 and 3 below.

Table 2: Long term ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$  /  $60 \pm 5\%$  RH) stability results for batch reference

| Parameter            | Limits                        | Initial   | 3 months  | 6 months | 9 months  | 12 months | 18 months | 24 months | 36 months | 48 months |
|----------------------|-------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Appearance           | White to slightly brown       | Complies  | Complies  | Complies | Complies  | Complies  | Complies  | Complies  | Complies  | Complies  |
| IR                   | Same bands as std             | Complies  | Complies  | Complies | Complies  | Complies  | Complies  | Complies  | Complies  | Complies  |
| Water by Karl-Fisher | $\leq 1\%$                    | 0.06%     | 0.10%     | 0.15%    | 0.10%     | 0.08%     | 0.11%     | 0.05%     | 0.11%     | 0.04%     |
| HPLC impurities      | Total impurities $\leq 2.0\%$ | 0.17%     | 0.05%     | 0.13%    | 0.13%     | 0.16%     | 0.16%     | 0.19%     | 0.28%     | 0.29%     |
| Assay                | 98% - 101%                    | 101.1% db | 100.7% wb | 99.2% wb | 100.2% wb | 100.1% wb | 100.0% wb | 99.3% wb  | 99.8% wb  | 100.4% wb |

db: dry basis

wb: wet basis

Table 3: Accelerated conditions ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$  /  $75 \pm 5\%$  HR) stability results for batch reference

| Parameter            | Limits                        | Initial                | 1 month  | 3 months | 6 months  |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|----------|----------|-----------|
| Appearance           | White to slightly brown solid | Complies               | Complies | Complies | Complies  |
| IR                   | Same bands as std             | Complies               | Complies | Complies | Complies  |
| Water by Karl-Fisher | $\leq 1\%$                    | 0.06%                  | 0.07%    | 0.08%    | Complies  |
| HPLC impurities      | Total impurities $\leq 2.0\%$ | 0.17%                  | 0.14%    | 0.06%    | 0.16%     |
| Assay                | 98% - 101%                    | 101.1% db<br>100.8% wb | 99.7% wb | 99.8% wb | 100.5% wb |

db: dry basis

wb: wet basis

Annex

Assay

Assay of the product, which the skilled person assimilates to a purity concept, is performed under the conditions of the following HPLC method.

The table below summarizes the chromatographic conditions and the preparation of the test solution

Table: Chromatographic conditions of the HPLC method for assay of P027 phase I form

| CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS (HPLC) |                                                       |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Column:                           | XBridge C18 75x4.6 mm, 2,5 µm or equivalent           |
| Column temperature:               | 30°C                                                  |
| Mobile phase:                     | 30% acetonitrile / 70% phosphate buffer 10 mM, pH 2.5 |
| Flow rate:                        | 1 ml/min                                              |
| Injection volume:                 | 10 µl                                                 |
| Detection:                        | UV 220 nm                                             |
| Sample preparation:               | 0.1 mg/ml in methanol                                 |

Determination of the impurities

The following table summarises the chromatographic conditions and the preparation of the test solution used for determining the impurities in the P027 phase I form.

Table: Chromatographic conditions of the HPLC for impurities

| CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS (HPLC) |                                              |       |          |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------|----------|
| Column:                           | XBridge C18 75x4.6 mm, 2,5 µm or equivalent  |       |          |
| Column temperature:               | 30°C                                         |       |          |
| Mobile phase:                     | acetonitrile / phosphoric acid 0.1% in water |       |          |
|                                   | Time (min)                                   | % ACN | % Buffer |
|                                   | 0                                            | 25    | 75       |
|                                   | 1.5                                          | 25    | 75       |
|                                   | 24                                           | 64    | 36       |
|                                   | 28                                           | 80    | 20       |
|                                   | 30                                           | 85    | 15       |
|                                   | 34                                           | 85    | 15       |
| Flow rate:                        | 1 ml/min                                     |       |          |
| Injection volume:                 | 5 µl                                         |       |          |
| Detection:                        | UV 220 nm                                    |       |          |
| Sample preparation                | 0.5 mg/ml in methanol                        |       |          |