

375  
251  
374

OFICINA DE REGISTRO DE PATENTES Y COMERCIO



No. 08-038472-00012-0000

INSTRUMENTO DE REGISTRO DE PATENTE DE INVENCION  
DE LA OFICINA DE REGISTRO DE PATENTES Y COMERCIO  
DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Referencia: Expediente No. 06.038.472

Solicitud de Patente de invención titulada: "Proceso para la elaboración de  
aripiprazol esteril de tamaño partícula promedio deseado"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIANCIÓN EN LISTA NO. 478**

**DEL 15 DE ENERO DE 2010, OFICIO NO. 478 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como  
aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy  
respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

**1. Objeciones del Examinador**

**1.1 De la solicitud de patente**

Reivindicaciones.

Se dice que el término "aproximadamente" no delimita de manera correcta la materia que se  
desea proteger.

**1.2 Oposiciones.**

Considera su Despacho que las oposiciones presentadas a la presente solicitud de patente son fundadas en cuanto al documento D1.

### 1.3. Determinación del estado de la técnica.

Los documentos del estado de la técnica que afectarían la patentabilidad de esta solicitud serían el WO 03026259 (D1) y el US 5314506 (D2).

### 1.4. Nivel inventivo.

Considera su Despacho que teniendo en cuenta que el objeto de la solicitud es proporcionar cristales de aripiprazol obtenidos por cristalización en corriente, esta invención es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que un técnico en preformulación sabiendo de antemano las condiciones de temperatura y solventes para obtener hidratos de aripiprazol de D1, aplicaría dichas condiciones al método de cristalización en corriente de D2 con la expectativa de obtener hidratos cristalinos de aripiprazol de un tamaño de película pequeño y uniforme. Se dice además, que no se describe un efecto mejorado o sorprendente del método reivindicado con lo conocido en el estado de la técnica.

De acuerdo con lo anterior se considera que la presente solicitud carecería de nivel inventivo.

## 2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

### 2.1 De la solicitud de patente

Reivindicaciones.

De acuerdo con su requerimiento al capítulo reivindicatorio de la presente solicitud se le ha suprimido la palabra "aproximadamente".

### 2.2 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Contrario a lo que plantean el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos WO 03026259 (D1) y US 5314506 (D2).

Con relación a la anterior objeción el solicitante se permite explicar lo siguiente:

En relación con el documento D1, éste se relaciona con un proceso para preparar arilpiprazol en el cual la "molienda" es a menudo un componente primario. En contraste, el proceso del solicitante no involucra la "molienda". Por otra lado, D2 no rectifica los inconvenientes de la primera referencia D1. La segunda referencia esta dirigida al método de cristalización para mejorar la estructura y el tamaño del cristal. Además, en contraposición a la presente invención, D2 enseña producir cristales que tienen menos de 25 micrómetros de diámetro. En particular son deseables cristales con un diámetro de menos de 20 micrómetros. El ejemplo 1 esta mostrando de manera especial cristales con un diámetro entre 10 a 20 micrómetros". En los ejemplos 6 y 7, aproximadamente 95 % de los cristales eran de menos de 3 micrómetros. En otras palabras, las enseñanzas de D2 se alejan de manera inequívoca de la presente invención. Nótese también que ninguna de las referencias enseña la esterilización de las respectivas corrientes de disolvente y antidisolvente.

Presento junto con este escrito un Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual se ha suprimido la palabra "aproximadamente" y se han hecho otras limitaciones.

378  
354  
372

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ  
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén  
T.P. 20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado

BOGOTÁ, D.C. 05/05/2012

377  
378  
378

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar aripiprazol estéril cristalino de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño de partícula estrecho sin molienda, caracterizado porque comprende:

- (a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en un solvente orgánico;
- (b) proporcionar una corriente de chorro de antisolvente la cual es capaz de iniciar la precipitación de aripiprazol de la solución, en donde cada una de dichas corrientes de disolvente orgánico de aripiprazol y dicha corriente antidisolvente se esteriliza;
- (c) ocasionar que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en solvente y la corriente de chorro anti-solvente choquen entre sí y colisionen entre sí para crear turbulencia elevada en su punto de impacto, cada corriente de chorro que tiene suficiente velocidad lineal logra micromezclado de intensidad elevada de cada corriente previo a la nucleación para producir una suspensión de cristales de monohidrato de aripiprazol; y
- (d) recuperar cristales de monohidrato de aripiprazol de tamaño de partícula pequeño deseado de tamaño de partícula promedio de menos de 100 micrones pero mayor de 25 micrómetros, y distribución de tamaño de partícula estrecha, en donde al menos el 50% de dichos cristales tienen un tamaño de partícula de menos de 35 micrones.

2. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además incluye la etapa de proporcionar energía ultrasónica en la cercanía inmediata de las corrientes de chorro de colisión, para efectuar nucleación y la producción directa de cristales pequeños de aripiprazol.

3. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en un solvente orgánico es calentada a una temperatura elevada deseada y la corriente de chorro del anti-solvente está a una temperatura deseada por debajo de la temperatura de la otra corriente de chorro.

4. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico para el aripiprazol es etanol, metanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, ácido acético o alcohol isopropílico, o mezclas de uno o más de estos, o mezclas con agua.

5. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico para el aripiprazol es etanol o una mezcla de etanol y agua.

6. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anti-solvente es agua.

✓

380  
356  
339

7. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la relación volumétrica de la solución de aripiprazol en solvente orgánico a anti-solvente está dentro del intervalo desde 0.5:1 hasta 1.5:1.

8. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la corriente de solvente-aripiprazol y la corriente anti-solvente están a una relación volumétrica 1:1.

9. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico comprende etanol y la solución de aripiprazol en etanol es calentada a una temperatura dentro del intervalo desde 70 hasta 85°C.

10. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anti-solvente es agua a una temperatura dentro del intervalo desde 2 hasta 40°C.

11. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la corriente de chorro de una solución de aripiprazol en el solvente orgánico y la corriente de chorro del anti-solvente colisionan entre sí a una velocidad de flujo de cada una la cual es la misma o diferente, pero está dentro del intervalo desde 0.2 hasta 0.3 kg/min en la que se empujan boquillas de chorro de diámetro interno de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros).

12. Un proceso para la elaboración de aripiprazol estéril de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución de tamaño estrecho sin molienda, caracterizado porque comprende:

(a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en etanol/agua calentada a una temperatura dentro del intervalo desde 70 hasta 85°C, en donde dicha corriente también está esterilizada;

(b) proporcionar una corriente de chorro de agua desionizada la cual está a una temperatura dentro del intervalo desde 2 hasta 40°C, en donde dicha corriente también está esterilizada;

(c) ocasionar que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en etanol y la corriente de chorro de agua, cada una a una velocidad de flujo dentro del intervalo desde 0.2 hasta 0.30 kg/min, en donde las boquillas de chorro de diámetro interno de 0.02 pulgadas (0.050 centímetros) son empleadas, colisionan entre sí para crear turbulencia elevada a su punto de impacto para lograr micromezclado de intensidad elevada de cada corriente previa a la nucleación, para formar una suspensión de cristales de monohidrato de aripiprazol; y

(d) recuperar cristales de monohidrato de aripiprazol que tienen un tamaño de partícula promedio 95% de menos de 100 micrones, pero mayor de 25 micrones.

381  
2530

13. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque además incluye la etapa de proporcionar energía ultrasónica en la cercanía inmediata de las corrientes de chorro de colisión, para efectuar nucleación y la producción directa de cristales pequeños de aripiprazol.
14. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el aripiprazol tiene un contenido de pirógeno bajo y es la forma anhidra de aripiprazol o la forma de monohidrato de aripiprazol.
15. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la solución de aripiprazol-etanol contiene desde 0.01 hasta 0.1 kg/l de aripiprazol.
16. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la corriente de aripiprazol en etanol y la corriente de flujo de agua desionizada fluyen en direcciones opuestas y forman un plano cuando colisionan entre sí, y chocan entre sí para ocasionar mezclado rápido homogéneo y supersaturación debido a turbulencia elevada y micromezclado de intensidad elevada después del impacto, lo cual inicia la rápida nucleación.
17. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el tamaño de cristal promedio disminuye con el incremento de la concentración de aripiprazol en etanol y supersaturación y disminución de la temperatura del anti-solvente.
18. Proceso como se define de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la corriente de aripiprazol-etanol y la corriente de agua están en una relación de volumen de 1:1 entre sí.

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

**Radicación No. 06 38472**

**Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/498**

**Concepto Técnico No. 1775**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/034834

Fecha de Presentación Internal. 20/10/2004

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

**1. Documentos estudiados**

1.1. Descripción: Folios 19 - 47

1.2. Reivindicaciones: Folios 48 - 53, no se acepta el capítulo reivindicatorio de los folios 379 - 381, puesto que agrega materia a lo inicialmente reivindicado, debido a que en ninguna parte del capítulo descriptivo se dice la expresión "y distribución de tamaño de partícula estrecha, en donde al menos el 50% de dichos cristales tienen un tamaño de partícula de menos de 35 micrones" y esta expresión está ampliando la materia inicialmente presentada.

1.3. Rta Solicitante: Folios 375 - 378

1.4. Oposiciones: Presentada por Tecnoquímicas: Folios 100-123  
Presentada por Procaps: Folios 134-321

1.5. Rta oposición: Folios 364 - 370

1.6. Prioridad: Presentada en Estados Unidos, el 23.10.03, bajo el número 60/513886

**2. Objeto de la invención**

- Título de la solicitud: "Proceso para la elaboración de aripiprazol estéril de tamaño de partícula promedio deseado".

Según las reivindicaciones 1-23 se refiere a un proceso para preparar aripiprazol estéril cristalino de tamaño de partícula entre 25-100 micrones, que comprende proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en un

solvente orgánico; proporcionar una corriente de chorro de antisolvente; chocar las dos corrientes para proporcionar una suspensión de monohidrato de aripiprazol; y recuperar los cristales.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de materia prima de aripiprazol adecuada para composiciones inyectables de liberación controlada.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona cristales de aripiprazol cristalino de menos de 100 micrones.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/496

### 3. De la solicitud de Patente

#### 3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El término "aproximadamente" que se encuentra a lo largo del capítulo reivindicatorio no delimita de manera correcta la materia que se desea proteger.

### 4. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

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

Las dos oposiciones presentadas se fundamentan en el documento WO 03026659 (D1) que enseña la forma hidratada A de aripiprazol, cuyo tamaño de partícula es de 50 micrones o menos, tal como ocurre con las formas obtenidas en la presente solicitud, así mismo describen rangos de temperatura y solventes parecidos a los revelados en la presente solicitud, en consecuencia, las oposiciones presentadas afirman que la presente solicitud carece de nivel inventivo teniendo en cuenta las enseñanzas de D1.

El solicitante responde a los opositores que D1 no enseña ni sugiere el proceso continuo que usa dos chorros, tal como se está reivindicando

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que anterior a la fecha de prioridad existen los hidratos cristalinos de aripiprazol, así como las condiciones de temperatura y solventes utilizados que son similares a los que se reivindican.

En conclusión, las oposiciones presentadas son fundadas en cuanto al documento D1 citado por la oposición, y éste se tendrá en cuenta para la evaluación de los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

### 5. 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 23.10.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

| Nº | Documento   | Título                                                                             | Fecha de Publicación |
|----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO 03026859 | "Materia prima de aripiprazol de baja higroscopicidad y su proceso de preparación" | 03.04.03             |
| D2 | US 5314506  | "Método de cristalización que mejora la estructura y el tamaño de cristal"         | 24.05.94             |

## 6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D488)

### 6.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D488)

- La solicitud WO 03026859 (citada en la oposición) revela diferentes cristales monohidratados de aripiprazol que se obtienen mediante una mezcla de agua y etanol y calentamiento.
- US 5314506 enseña un proceso para la cristalización de un compuesto que comprende poner en contacto uno o más corrientes una solución del compuesto a cristalizar con una o más corrientes de un anti solvente, se dice que el solventes es un alcohol y el anti solvente es agua, manejando una temperatura de disolución del activo. La diferencia con el método de la presente solicitud es que no menciona el aripiprazol como compuesto activo. Los cristales obtenidos son de tamaño reducido y uniforme.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar cristales de aripiprazol obtenidas por cristalización en corriente, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que un técnico en preformulación sabiendo de antemano las condiciones de temperatura y solventes para obtener hidratos de aripiprazol de D1, aplicaría dichas condiciones al método de cristalización en corriente de D2 con la expectativa de obtener hidratos cristalinos de aripiprazol de un tamaño de partícula pequeño y uniforme.

Finalmente, no se describe un efecto mejorado o sorprendente del método reivindicado con lo conocido en el estado de la técnica.

## 7. Conclusión:

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

| Nº | Documento   | Reivindicaciones Afectadas | Requisito que Afecta |
|----|-------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO 03026859 | 1-18                       | Nivel Inventivo      |
| D2 | US 5314506  | 1-18                       | Nivel Inventivo      |

## 8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor solicitante en su respuesta dice que el procedimiento no se deriva de D1 y D2, ya que D1 menciona molienda, mientras la presente solicitud no lo hace, de otra parte asegura que D2 dice que los cristales producidos son

de menos de 25 micrómetros, además afirma que la presente solicitud enseña la esterilización de las corrientes, cosa que no pasa en el estado de la técnica.

En respuesta a los argumentos del solicitante, se le aclara que, si bien D1 no enseña el método de la presente solicitud, ya enseñaba los cristales monohidratados de aripiprazol con un tamaño de 50 partículas o menos, obtenidos mediante una disolución en etanol acuoso, es decir, ya se enseñaban las condiciones para preparar los hidratos de aripiprazol de la presente solicitud, si a lo anterior le combinamos las enseñanzas de D2, que revela un procedimiento de poner en contacto dos corrientes, una de solvente y otra de antisolvente, para obtener cristales de un activo, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que un técnico medio en preformulación adaptaría el proceso de D2 con las condiciones de D1 y llegaría al procedimiento reivindicado. En cuanto a la esterilización de que habla el solicitante, de la lectura de D2 se aprecia que antes de someter el activo a las corrientes, las soluciones se someten a una esterilización con filtros de membrana antes del procedimiento al igual de lo que ocurre con la presente solicitud, por lo tanto D2 ya enseñaba a esterilizar solvente y antisolvente, además D2 también enseña a agitar la suspensión resultante para promover la nucleación, tal como ocurre con el procedimiento reivindicado. Finalmente, en cuanto al tamaño de partícula, D2 dice que el tamaño de partícula es igual o menos a 25 micrones, es decir es el mismo tamaño de partícula que se está reclamando para el procedimiento reivindicado.

En conclusión, D2 ya enseñaba el método, los aparatos y las condiciones de flujo para obtener cristales de un activo, el cual adaptándolo con las condiciones de D1 (solventes y temperaturas), se llega de manera obvia a el método reivindicado, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda Negar las reivindicaciones 1-23 (folios 58-53) de la presente solicitud.

|                              |                                        |
|------------------------------|----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No.<br>1775 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No.202024 |
|------------------------------|----------------------------------------|