

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-073254-00007-0000

Fecha: 2010-08-21 17:40:34 Dep: 2020 DIR NULVASC
Tip: 11 PATENTE (Y) Lve: 379 FASE NACIONAL
Apl: 444 RLSIPUL STARLOUL Folios: 12

Re: P1.-MERCK SHARP & DOHME LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMAS POLIMORFICAS DE UN AGONISTA DE GABA".-Clase C07D 498/04.-Expediente número 06-073.254.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 25 de Junio de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. 2238, en relación con el requisito de Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES AL CAPITULO REIVINDICATORIO:**

Antes de presentar los argumentos por medio de los cuales es posible demostrar la altura inventiva de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 1 actualmente presentada, reenumerando las reivindicaciones 2 a 13 restantes como nuevas reivindicaciones 1 a 12 y modificando sus dependencias de conformidad con dicho cambio.

Sobre este particular, considero importante señalar que mediante la eliminación de la reivindicación más amplia del capítulo reivindicatorio, dirigida al monohidrato de gaboxadol en cualquier forma cristalina, el alcance de la solicitud ha sido restringido a las formas cristalinas monohidratadas I y II y a las formas anhidras I y II específicas de gaboxadol. En este sentido, me permito resaltar que las reivindicaciones tal como han sido modificadas han recibido el privilegio de patente por la Oficina Europea de Patentes (Patente Europea EP 1.713.813 B1), así como también que las reivindicaciones de producto 1 a 5 modificadas corresponden a las reivindicaciones concedidas para la solicitud estadounidense equivalente (Patente US 7,262,300 B2).

En consecuencia, el solicitante se permite manifestar al señor Examinador que mediante la restricción realizada y la información proporcionada acerca de la concesión por parte de otras oficinas de patentes en el mundo para la materia como ha sido ahora reivindicada, es claro que el objeto de la solicitud ha sido reconocido como patentable,

esto es, ha cumplido con los requisitos *sine que non* exigidos en cualquier legislación en materia de patentes, siendo así un hecho más que demuestra la patentabilidad de la presente invención, por lo que respetuosamente se solicita sea tenido en consideración en su verdadera dimensión, es decir, **no como una intromisión a la independencia del Despacho para emitir sus decisiones, sino como una evidencia de que para diferentes examinadores de patentes la materia de la solicitud cumple con la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial requeridos en forma universal por el sistema de patentes.**

4. **NIVEL INVENTIVO:**

Ahora bien, el señor Examinador ha establecido nuevamente que el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de Nivel Inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos EP0000338 (D1), "Pharmaceutical hydrates" (D2) y "Synthesis and pharmacological assessment of derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyrimidine" (D3), previamente citados en su Concepto Técnico No 4396 de Enero 8 de 2010, a los cuales se deben sumar ahora las enseñanzas de un cuarto documento WO 0240009 (D4).

Dado el análisis realizado por el señor Examinador acerca de los méritos técnicos de la presente invención, así como las respuestas proporcionadas a los argumentos previamente presentados por el solicitante, me permito dirigir su atención a la siguiente discusión técnica, por medio de la cual se demuestra en forma clara y contundente que el objeto reclamado en la presente solicitud cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo, toda vez que la materia que se desea proteger corresponde a una novedosa y sorprendente solución a un problema técnico particular, solución a la que la persona versada no podría llegar en la forma obvia o evidente exigida por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 a partir de las enseñanzas contenidas en los documentos considerados como estado de la técnica más cercano, de manera que se evalúe nuevamente el verdadero efecto técnico de la invención y se reconozca, de conformidad, la altura inventiva de la misma.

4.1. **El arte anterior:**

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes consideraciones en relación con la relevancia de los documentos citados como estado de la técnica, particularmente el nuevo documento D4.

De conformidad con la información contenida en el documento D1, publicado en 1979, es claro que allí se revela la síntesis de gaboxadol y de compuestos estructuralmente relacionados. Sin embargo, nada en D1 indica o sugiere que cualquiera de los compuestos allí contenidos pudiera existir como hidratos, así como tampoco nada en D1 indica la potencial existencia de formas polimórficas de gaboxadol anhidrato y gaboxadol monohidrato. Finalmente, D1 es completamente silencioso acerca de los

158

problemas de corrosión asociados a la formulación de gaboxadol, tal como fue claramente demostrado en mi memorial de Abril 5 de 2010.

En este sentido, es evidente que D1 es completamente silencioso acerca de al menos dos aspectos fundamentales para el análisis de la invención: (i) el problema técnico a ser solucionado relacionado con la corrosión de los equipos debida a las características ácidas de los compuestos convencionalmente formulados, y (ii) la posibilidad de que el gaboxadol forme hidratos y anhidratos estables, por no mencionar que dichos hidratos y anhidratos correspondían adicionalmente a estructuras cristalinas. (1)

Por su parte, la referencia D2 presenta una revisión detallada en relación con las propiedades de estado de los hidratos farmacéuticos, la importancia de los mismos y la forma de proceder para el estudio de tales propiedades, mediante la utilización de un número de técnicas analíticas que permiten elucidar su comportamiento y actividad termodinámica. Es así como en la página 62, líneas 7 a 10 de D2 se establece que "Con algunos sólidos cristalinos, el solvente en el medio que los rodea puede incorporarse dentro de la red cristalina del compuesto en proporciones estequiométricas. Estos aductos moleculares son denominados solvatos. Los hidratos se forman cuando el agua es el solvente de cristalización", esto es, D2 indica que algunos compuestos pueden existir en forma hidratada, pero no todos. Adicionalmente, en D2 también se señala que "ciertos solvatos pueden en sí mismos exhibir polimorfismo". Al emplear la expresión "ciertos", D2 indica que solo porque un compuesto exista como un hidrato, ello no necesariamente significa que exhibe polimorfismo.

Por lo tanto, es completamente claro que en D2 tampoco se establece o plantea el problema de corrosión señalado en mi respuesta previa, así como también es claro que esa referencia reafirma en la persona versada en la materia la incertidumbre que existe, y que es ampliamente reconocida en el campo técnico de la química y la química farmacéutica, acerca de la posibilidad de contar con formas solvatadas o hidratadas de cualquier sustancia química, a lo que obviamente no escapan los productos farmacéuticos, incertidumbre que es aún mayor cuando dichos solvatos o hidratos pueden o no corresponder a formas cristalinas. (2)

Por su parte, el documento D3 revela métodos de síntesis de análogos de gaboxadol. En los métodos experimentales se describe que algunos de los compuestos se han purificado mediante recristalización a partir de un solvente.

De esta forma, es completamente claro que dicho documento también es totalmente ajeno al problema técnico enfrentado y tampoco proporciona ninguna sugerencia acerca de la posibilidad de que diferentes formas polimórficas de los compuestos allí revelados puedan ser obtenidos, y mucho menos a través de una técnica de purificación como la recristalización. (3)

Finalmente, en cuanto al documento D4 citado por primera vez en el Concepto Técnico No. **2238**, el señor Examinador establece que esta referencia *"de manera independiente señala con precisión la posibilidad de que un modulador del receptor GABA como gaboxadol permanezca en sus formas anhidras o hidratadas o en la forma de base libre o sus sales, por lo que tampoco se puede considerar inventivo el hecho de reportar estas formas para la molécula cuando el estado del arte ya contemplaba esta posibilidad y con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud en estudio"*.

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito manifestar que en opinión del solicitante una referencia como D4 *nada* puede aportar al estudio del presente caso, toda vez que no proporciona enseñanza alguna que pueda afectar el nivel inventivo de la solicitud bajo discusión.

En este sentido, me permito señalar en primer lugar que en las páginas 4 y 5 de D4 simplemente se mencionan 17 compuestos con actividad como moduladores del receptor GABA (tolgabide, fengabine, gabapentin, zonisamide, muscimol, baclophen, beta-fenil-GABA, AFAA, homo-beta-prolina, progabide, tiagabine, vigabatrin, pivagabine, ciclopropil(GABA), isoguvacine, ácido imidazol-4-acético y gaboxadol) y que posteriormente, tal como se puede apreciar en la página 6 anexada por el señor Examinador, se establece que *"de acuerdo con la invención, los compuestos mencionados anteriormente pueden ser utilizados como la base del compuesto o como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos o como un anhidrato o hidrato de tal sal"*, siendo ésta toda la información contenida en dicho documento acerca de la posibilidad de contar con diferentes formas de gaboxadol.

4 { A partir de lo anterior, es claro que el gaboxadol ha sido mencionado en D4 simplemente como parte de una larga lista de compuestos y que en realidad lo que allí se sugiere es que los compuestos de esta lista pueden ser utilizados como anhídratos o hidratos de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de forma tal que la afirmación del señor Examinador según la cual D4 *"señala con precisión la posibilidad de que un modulador del receptor GABA como gaboxadol permanezca en sus formas anhidras o hidratadas o en la forma de base libre o sus sales"* carece de todo fundamento dada la evidente generalidad con la que se trata el tema en dicha referencia. Más aún, en D4 se mencionan las formas anhidras o hidratadas de las sales de los diversos compuestos listados, pero no se sugieren o señalan formas anhidras o hidratadas de la base libre de los mismos, mucho menos en forma de polimorfos cristalinos, y menos aún de manera específica para el compuesto gaboxadol.

En consecuencia, el solicitante se permite manifestar de manera respetuosa que las enseñanzas de esta referencia no pueden ser consideradas como relevantes para anticipar que el gaboxadol puede existir en las formas polimórficas específicas reveladas en la presente invención, esto es, el monohidrato (I), el monohidrato (II), el anhídrato (I) y el anhídrato (II) de la base libre del compuesto, por lo que la persona versada en la materia

interesada en resolver el problema enfrentado en la solicitud no encontraría ninguna motivación en D4 que la condujera de manera obvia o evidente al resultado ahora reivindicado.

4.2. Respuesta a los argumentos del solicitante:

4.2.1. El problema técnico:

De acuerdo con los argumentos proporcionados en el Concepto Técnico No. 2238, el señor Examinador ha señalado que *"en la memoria descriptiva sólo se realiza una mención al hecho de los problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales para el equipamiento de las formulaciones farmacéuticas pero en ningún aparte de la citada memoria se acredita el efecto inesperado y sorprendente que sobre el proceso de fabricación y los equipos utilizados causa el develamiento de esta clase de ordenamientos"*.

Sobre este particular me permito manifestar que el solicitante no está de acuerdo con la postura adoptada por el señor Examinador en cuanto a la deficiente definición del problema técnico enfrentado y la respuesta dada a dicho problema, toda vez que en el texto de la descripción se ha establecido en forma clara en el primer párrafo de la página 2 de la descripción que **"el uso de sales de adición de ácidos de gaboxadol tales como clorhidrato en la fabricación de formas de dosificación oral farmacéutica tales como comprimidos ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales y el equipamiento. Hay por lo tanto una necesidad de formas novedosas de gaboxadol adecuadas para la incorporación en formulaciones farmacéuticas de dosificación oral"**, esto es, **el problema técnico a ser solucionado ha sido claramente definido y corresponde al hecho de que las formas de sales de gaboxadol convencionalmente utilizadas originan problemas de corrosión en el equipo técnico empleado para su formulación.**

Este problema ha sido resuelto mediante la presente invención, al proporcionar nuevas formas de gaboxadol que poseen las cualidades que son necesarias para su incorporación en formulaciones farmacéuticas, en particular formas que no ocasionan problemas de corrosión, tal como se ha señalado en las líneas 18 a 23 de la página 6 de la memoria descriptiva, en donde se ha expuesto que **"Ambas formas cristalinas de monohidrato de gaboxadol y ambas formas cristalinas de anhidrato de gaboxadol son adecuadas para su incorporación en formulaciones farmacéuticas. En particular, estos nuevos polimorfismos de base libre de gaboxadol se pueden incorporar en formulaciones de dosificaciones orales convencionales tales como comprimidos que usan técnicas convencionales y equipamiento sin el riesgo de corrosión"**.

Es claro entonces que el problema enfrentado por el solicitante ha sido **adecuadamente solucionado** mediante la obtención de los **novedosos polimorfos de gaboxadol revelados**, toda vez que al corresponder a polimorfos de la **base libre** del

compuesto no se presentan los problemas de corrosión debidos a las soluciones ácidas resultantes cuando se utilizan las sales de adición ácida convencionalmente empleadas para la formulación de dicho principio activo, toda vez que para la persona versada en la materia **concedora del compuesto gaboxadol** es claro que los polimorfos cristalinos de la base libre de este compuesto presentan propiedades fisicoquímicas diferentes a las propiedades de las sales de adición ácida, siendo particularmente importante su comportamiento en solución cuando se pretende su formulación farmacéutica.

En este punto, resulta importante dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en la misma solicitud se han proporcionado referencias sobre antecedentes técnicos relacionados con los problemas de formulación del compuesto gaboxadol, señalando en forma particular al documento WO 02/094225, en el cual se describen en forma previa a la presente solicitud los inconvenientes técnicos observados para la adecuada formulación de las sales de adición ácida de gaboxadol, **siendo ésta una prueba de que los problemas de formulación de gaboxadol no son desconocidos para la persona versada en la materia interesada en dicho compuesto, así como también corresponde a una evidencia acerca de la existencia de una necesidad técnica insatisfecha y que gracias al objeto reclamado puede ser superada en forma eficiente**, constituyendo así un claro aporte a este campo de la tecnología.

Por lo tanto, tanto el problema técnico afrontado, como la solución proporcionada en la invención, han sido plenamente definidos y demostrados por el solicitante, toda vez que para la persona versada en la materia a quien va dirigida la invención es claro que al poder contar con formas cristalinas estables del compuesto gaboxadol como base libre se solucionan los problemas relacionados con la formulación de las sales de adición ácidas, toda vez que dicha persona versada sabe del carácter ácido de las soluciones de dichas sales (documento WO 02/094225), así como también sabe que al contar con una forma estable de la base libre con una solubilidad en agua similar a la de las sales convencionales, se cuenta entonces con un material que al disolverse no genera un ambiente ácido sino que por el contrario proporciona un ambiente acuoso cercano a la neutralidad, lo que en forma directa contribuye al buen estado del equipamiento farmacéutico empleado.

4.2.2. La forma como se soluciona el problema de corrosión convencionalmente

Ahora bien, teniendo en cuenta el problema técnico que ha sido enfrentado en la presente invención, el solicitante considera importante resaltar el argumento proporcionado en su respuesta anterior, y que al parecer no fue tomado en consideración por el señor Examinador a partir de la lectura de la respuesta contenida en el Concepto Técnico No. **2238**, de conformidad con el cual se señaló lo que en realidad enseñan algunas referencias que representan el estado de la técnica que consideraría una persona versada en la materia en relación con los problemas de corrosión del equipamiento

118 157

160

farmacéutico, con el fin de demostrar cómo la respuesta proporcionada en la solicitud también resulta inventiva respecto de los conocimientos convencionales en dicho campo.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a la referencia de Narurkar et al., "Effect of Various Factors on the Corrosion and Rusting of Tooling Material Used for Tablet Manufacturing", publicada en *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11(8), 1487-1495, 1985, mencionada en adelante como "Narurkar", correspondiente a un artículo en el que se aborda el estudio de diferentes factores que ocasionan problemas de corrosión y oxidación en diferentes partes de las herramientas empleadas en la formulación de principios activos, y en el que se evalúa precisamente la acción de una sal clorhidrato (sal de adición de ácido) de un compuesto particular sobre la corrosión del equipo de remanufactura, así como también el efecto que la temperatura, la humedad y el tiempo de contacto de dicha sal tienen en el equipamiento.

En este sentido, es importante resaltar la conclusión del estudio allí presentado acerca de los diversos factores que afectan a los equipos empleados en la fabricación de comprimidos farmacéuticos, de acuerdo con la cual se expone que "la oxidación de las herramientas puede prevenirse mediante el control de la humedad, la temperatura y mediante el empleo de un material de herramienta rico en una aleación de níquel" (página 1495, líneas 5 a 7).

Adicionalmente, al final de la sección de experimentación, el documento de Narurkar señala que "Por lo tanto, el científico de desarrollo debe optimizar la elección de las herramientas con base en las propiedades mecánicas, resistencia química y economía. Tal selección de material de herramientas puede incorporarse en la evaluación de preformulación" (página 1494, líneas 18 a 21).

Finalmente, considero importante señalar que en Narurkar se evaluaron diversos factores que ocasionan la corrosión de punzones y moldes para comprimidos precisamente por acción de una sal de clorhidrato, representando así una situación similar en cuanto al tipo de sal de gaboxadol que convencionalmente se emplea en la preparación de las formulaciones farmacéuticas que contienen dicho principio activo.

De igual forma, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a las enseñanzas del documento de Chrzanowski et al., "A Method for Evaluating the Corrosion Potential of a Tablet Press Turret by Drug Substances, Granulations or Powder Blends", publicada en *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(14), 2381-2385, 1986, en donde también se ha encontrado que la humedad es un parámetro con influencia notable sobre la corrosión de los equipos durante la fabricación de comprimidos. Allí se evaluaron granulaciones con diferentes condiciones de humedad relativa y a partir de ello se observó que con una humedad relativa de 33% no aparecía corrosión, mientras que un 51% de humedad relativa genera una corrosión ligera y que valores de 75 y 84% de humedad relativa ocasionaban una corrosión severa (página 2383, Tabla 1 y texto subsiguiente).

7 De conformidad con lo anterior, es claro que para los conocedores en el campo de los equipos de manufactura de productos farmacéuticos, las alternativas de primera elección al tratar de solucionar problemas como la corrosión de tales equipos se encuentran dirigidas al control de condiciones como la humedad y la temperatura, o la modificación del material del que están hechas las máquinas, antes que en considerar la posibilidad de realizar cambios estructurales sobre el principio activo que se desea formular.

7 De otra parte, me permito dirigir nuevamente la atención a la existencia del documento WO 02/094225 nombrado dentro de los antecedentes de la memoria descriptiva, en el que a diferencia de los documentos citados por el señor Examinador sí se menciona el problema de corrosión en la formulación de las sales de gaboxadol. En este documento, la solución proporcionada por el inventor para superar dicho problema correspondió a un cambio completo en las condiciones del proceso de granulación en húmedo para la obtención de las formas de dosificación deseadas, de forma tal que para evitar la formación de soluciones ácidas se modificó el medio solvente, pasando de un sistema acuoso a un sistema no acuoso, pero manteniendo el principio activo inalterado.

En efecto, en la página 2 del documento WO 02/094225 se establece que "Diversas partes del equipo de tableteado están hechas de acero y hierro y pudo detectarse la corrosión de estas partes después de que el granulado ha estado en contacto con el equipo durante varias horas. Durante este proceso de corrosión, se liberan iones de hierro (III) del equipo debido al bajo pH de la solución acuosa de gaboxadol. HCl. Posiblemente, el gaboxadol también es capaz de formar complejos con el hierro (III) liberado, los cuales pueden ser coloreados.

Problema técnico.

8 Como la mayoría del equipamiento para tableteado tiene partes que contienen hierro, no es posible evitar completamente el hierro en el proceso de tableteado.

Una solución al problema anterior es el proceso de manufactura descrito en la presente invención. Se evita el agua mediante el uso de excipientes anhidros y una granulación por fusión utilizando un aglutinante no acuoso" (página 2, líneas 14 a 26 de WO 02-094225).

Tal como se puede apreciar, en un documento realmente relacionado con el problema técnico afrontado por el solicitante, la solución encontrada fue la de modificar las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo el proceso de granulación, toda vez que realizar cambios en el material del equipo de procesamiento, tal como ha sido convencionalmente enseñado y como fue ilustrado en mi respuesta previa mediante las referencias de Narurkar y Chrzanowski, no es una opción para el tableteado de clorhidrato de gaboxadol.

119 158
161

De acuerdo con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar que una solución alternativa para superar el mismo problema enfrentado en la invención de ninguna forma se relaciona con o sugiere la posibilidad de modificar estructuralmente el principio activo objetivo, de manera que se pueda contar con formas estables de la base libre para así evitar la reconocida acidez de las soluciones de las sales de adición de ácido de gaboxadol, sino que nuevamente la solución a este problema se remite al manejo de factores externos a la estructura del compuesto, como por ejemplo la manipulación de las condiciones de granulación para evitar la formación de medios acuosos ácidos mediante la implementación de un proceso anhidro. (9)

Por lo tanto, es completamente claro que la solución propuesta en la presente invención se aleja totalmente de las formas convencionalmente enseñadas en el estado de la técnica para el manejo de problemas de corrosión debido a la naturaleza ácida de los materiales a procesar, de manera que no solo se proporciona una respuesta efectiva al problema enfrentado, sino que además se enseñan formas polimórficas de la base libre de gaboxadol que pueden resultar útiles en otras aplicaciones, dada su mayor estabilidad termodinámica.

4.2.3. Los datos experimentales aportados por el solicitante:

Ahora bien, en el Concepto Técnico No. 2238, el señor Examinador ha establecido que los datos proporcionados por el solicitante en su respuesta de Abril 5 de 2010 no pueden ser considerados como relevantes, toda vez que allí no se demuestra la superioridad de las formas cristalinas reveladas ni que las mismas realmente solucionen el problema técnico afrontado por el solicitante.

En primer lugar, establece el señor Examinador en relación con los datos presentados que "los ensayos realizados para determinar el efecto de las formas de gaboxadol sobre el ambiente que los rodea mediante medición del pH del clorhidrato de gaboxadol... no permite evidenciar el comportamiento de la base libre, toda vez que la curva corresponde exclusivamente al pH de diferentes soluciones de clorhidrato de gaboxadol".

En relación con la anterior afirmación, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en los datos presentados por el solicitante sí se mencionó el comportamiento de la base libre, puesto que claramente se estableció que "con el fin de mostrar el efecto que las formas de gaboxadol de la presente invención tienen respecto del ambiente que las rodea, lo cual es de vital importancia en los procesos de formulación, se midió el pH en soluciones de gaboxadol, base libre. Se alcanzó un pH = 6,3 en todas las concentraciones hasta 20 mg/ml (independientemente de la forma polimórfica)". (10)

De lo anterior es claro que el solicitante sí proporcionó la información necesaria para poder evaluar el comportamiento de las formas cristalinas de gaboxadol base libre objeto de la presente invención, toda vez que señaló en forma directa y oportuna que a partir de las mediciones de pH realizadas a diferentes soluciones de las diversas formas de gaboxadol de acuerdo con la invención, se encontró que la disolución de la base libre en agua conduce en todos los casos a un valor de pH de 6,3, es decir, muy cercano a la neutralidad, de forma tal que se hace evidente la diferencia en pH con las soluciones de clorhidrato de gaboxadol y el impacto que ello puede tener en la corrosión del equipamiento farmacéutico empleado para su procesamiento, toda vez que tal como el mismo señor Examinador lo ha manifestado, es reconocido el efecto perjudicial de las soluciones ácidas sobre la corrosión de los equipos.

Adicionalmente, manifiesta le señor Examinador que "la prueba se efectúa en medio líquido y sólo para el caso del clorhidrato de gaboxadol cuando para cualquier persona con conocimientos en la materia es claro que el polimorfismo no tiene ningún efecto técnico cuando las moléculas cuando (sic) se encuentran en un medio líquido y solubilizadas. Es decir, no hay una verdadera razón de causalidad entre las pruebas realizadas y el efecto técnico que se pretende probar".

Sobre este particular me permito señalar que la prueba realizada corresponde sin lugar a dudas a una evidencia particularmente acertada en relación con el problema técnico afrontado y la solución propuesta en la invención, toda vez que:

(i) La prueba se debe hacer en medio acuoso, ya que son las soluciones acuosas de las sales convencionales de gaboxadol las que presentan el problema de corrosión de los equipos farmacéuticos;

(ii) Si bien es cierto que en solución no existe el estado cristalino, hecho que es plenamente reconocido por el solicitante, lo anterior no impide que se reconozca la validez de los datos aportados, toda vez que con lo que no se contaba era con una forma estable de la base libre de gaboxadol que permitiera su inclusión en procesos de formulación farmacéutica directamente, siendo lo anterior demostrado a través de la evidencia presentada en los antecedentes de la invención y en los mismos documentos citados por el señor Examinador, en donde se aprecia que el material de elección siempre corresponde a una sal de adición de ácido de gaboxadol;

(iii) Al obtener un valor de pH de 6,3 para las soluciones de cualquiera de las formas cristalinas de la invención, y al comparar dicho resultado con los valores de pH inferiores a 3,5 de las diferentes soluciones de clorhidrato de gaboxadol, es evidente que el objeto de la invención corresponde a un material adecuado para llevar a cabo los procesos de formulación deseados con el compuesto gaboxadol sin preocuparse por los problemas de corrosión asociados a las sales convencionalmente empleadas, toda vez que al contar con una formas cristalinas estables de la base libre de dicho compuesto, se

Polimorfismo - pH

120179
162

pueden preparar soluciones acuosas con un pH cercano a la neutralidad, evitando así las condiciones ácidas que tanto afectan al equipamiento farmacéutico.

Finalmente, el señor Examinador concluye que *"Y si bien es cierto que las soluciones ácidas aceleran la corrosión, con los datos aportados sobre el clorhidrato de gaboxadol en solución no se demuestra que las nuevas formas sólidas cristalinas de gaboxadol en la forma de base libre reveladas por la invención realmente sean adecuadas para eliminar o disminuir los problemas de corrosión reconocidos en la formulación convencional de sales de gaboxadol conocidas, toda vez que en las pruebas ni siquiera se consigna un patrón de comparación que permita concluir la superioridad farmacotécnica de uno frente a otro"*

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que mediante la información proporcionada en mi respuesta previa, **el solicitante sí ha demostrado una superioridad farmacotécnica evidente de las formas cristalinas reivindicadas sobre las enseñanzas del estado de la técnica, toda vez que al comparar los valores de pH obtenidos cuando se disuelven los compuestos de la invención con los valores de pH de las soluciones acuosas de clorhidrato de gaboxadol, es claro que gracias a los compuestos de la solicitud se puede llevar a cabo un proceso de formulación que evita o disminuye los riesgos de daño del equipamiento empleado por efecto de la corrosión que se ha observado cuando se emplean sales de adición de ácido de gaboxadol que generan ambientes fuertemente ácidos.**

(12)

Solución

Por consiguiente, la persona versada en la materia interesada en resolver el problema de corrosión asociado a la formulación de las sales ácidas de gaboxadol, reconocería que la materia descrita en la invención bajo estudio en efecto responde a dicha necesidad, toda vez que se pueden emplear las técnicas convencionales de formulación pero sin los problemas encontrados por la generación de ambientes ácidos, toda vez que finalmente se cuenta con formas estables de la base libre de gaboxadol que al ser diluidas conducen a soluciones con un pH cercano a la neutralidad.

En este punto, debe resaltarse que tal como fue mencionado en mi respuesta de Abril 5 de 2010, las personas versadas en la materia saben que no es posible anticiparla existencia, estructura y propiedades de nuevas formas polimórficas de un compuesto químico, con lo que la solución proporcionada por el solicitante resulta sorprendente e inesperada tanto por la existencia *per se* de los polimorfos revelados, como por el original enfoque dado por el solicitante a la solución de un problema de corrosión, que ha sido resuelto realizando modificaciones estructurales del principio activo gaboxadol y no mediante la manipulación de los equipos o las condiciones de procesamiento, como ha sido convencionalmente enseñado.

4.2.4. La relevancia de los documentos citados

Finalmente, frente a los argumentos presentados por el solicitante respecto de la relevancia de los documentos citados como estado de la técnica, el señor Examinador establece que *"Al respecto es preciso señalar que el problema técnico no es una característica que defina la invención como para que el estado del arte relacionado en los documentos D1 a D3 necesariamente tengan que plantearlo y considerarlo"*

Con el fin de demostrar (i) que no existe ninguna motivación en el estado de la técnica que indique que una forma de combatir la corrosión generada por un principio activo es **buscar formas polimórficas de la misma que no correspondan a cristales de sales de adición de ácido** y (ii) que tampoco existen enseñanzas suficientes que conduzcan a la persona versada en la materia a la obtención de formas cristallnas novedosas monohidratadas y anhidras de gaboxadol como las reivindicadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente al análisis técnico proporcionado en mi respuesta previa, centrado en lo que verdaderamente enseña el estado de la técnica, tanto el citado en su Concepto Técnico, como el que estaría a disposición de la persona conocedora interesada en resolver problemas de corrosión de equipos de formulación farmacéutica.

De acuerdo con la discusión hasta aquí expuesta, es claro que a partir de las referencias citadas la persona versada en la materia sabría acerca de la existencia de la molécula de gaboxadol, así como también podría saber que algunos - pero no todos - los compuestos tienen la capacidad de formar hidratos y que ciertos - pero nuevamente no todos - los compuestos pueden existir en formas polimórficas.

De la misma manera, de la información contenida en los documentos citados, es completamente claro que no existen enseñanzas que pudieran motivar a la persona versada en la materia a creer que el gaboxadol correspondería a un compuestos susceptible a la formación de hidratos o que podrían existir formas polimórficas del hidrato o anhidrato de gaboxadol.

Más aún, para las personas con conocimientos en química es bien sabido que no es posible predecir o anticipar la existencia de una o más formas polimórficas de un compuesto químico, tal como se puede comprobar a través de referencias tales como *"Physicochemical Principles of Pharmacy"* (1988), en donde se establece lo siguiente en el último párrafo de la página 23 *"La pregunta acerca de por qué una sustancia es polimórfica y otra no lo es no puede ser respondida aún; uno no puede predecir cuáles compuestos serán polimórficos"*, así como en el primer párrafo de la página 28 *"La predicibilidad del fenómeno es difícil excepto por referencia a una experiencia pasada"*. En este sentido, dado que al momento de presentación de la solicitud bajo estudio no

121160
163

había ninguna experiencia acerca de la hidratación y/o el polimorfismo del gaboxadol o de análogos de gaboxadol, es entonces completamente claro que la persona versada en la materia, tal como ha sido demostrado con la referencia anteriormente señalada, no podría esperar que el gaboxadol pudiera hidratarse y/o existir en formas polimórficas, y mucho menos que tanto las formas hidratadas como las anhidras fueran a su vez cristalinas.

No obstante lo anterior, en su Concepto Técnico No. 2238, el señor Examinador ha manifestado que "el hecho de que las publicaciones no contenga (sic) el planteamiento del problema técnico señalado por el señor solicitante no es condición sine qua non por la cual no puedan ser contempladas como arte previo y cercano a la invención, toda vez que ha quedado demostrado el amplio conocimiento técnico que se tenía alrededor de las propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol al momento de la presentación de la solicitud en estudio", afirmación que ha realizado tomando como base principalmente las enseñanzas del documento D3.

Sin embargo, en relación con dicha posición, el solicitante se permite dirigir la atención del señor Examinador a otra referencia más que permite comprobar la falta de fundamento técnico sobre la que se basan los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. 2238, como lo es el texto del Profesor Joel Bernstein, renombrado experto en cristalografía y química del estado sólido, titulado "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford Science Publications, Oxford, 2002, en el que se establece al final de la página 9 y en el primer párrafo de la 10 lo siguiente: "La posibilidad del polimorfismo puede existir para cualquier compuesto, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocido de ninguna forma son obvias. Aún no existen métodos sistemáticos de comprensión para determinar de modo factible aquellas condiciones. Más aún, somos casi totalmente ignorantes acerca de las propiedades a ser esperadas por cualquier nuevo polimorfo que pueda ser obtenido. Con el conocimiento creciente entre los químicos del fenómeno del polimorfismo su aparición real en cualquier sistema particular puede no ser una gran sorpresa como hace una generación o dos. La existencia predicha de una estructura polimórfica particular para un único compuesto, las condiciones y métodos requeridos para obtenerla, y las propiedades que exhibirá siguen siendo problemas que retarán a los investigadores por muchos años venideros".

De lo anterior, es completamente claro que las personas versadas en la materia reconocen en forma objetiva y acorde con la realidad experimental, que no es posible predecir o anticipar la existencia, propiedades y método de obtención de nuevas formas cristalinas, independientemente de que se trate de polimorfos de compuestos nuevos o ya conocidos, por lo que la simple existencia y caracterización de dicho tipo de productos es, en términos técnicos, más que suficiente para reconocer la altura inventiva de esta clase de materia.

Adicionalmente, el señor Examinador ha señalado que el gaboxadol es conocido desde 1979 (D1). Con lo anterior en mente, y con el hecho de que diversos grupos de investigación han trabajado con este compuesto durante muchos años, el solicitante considera importante señalar que ninguno de dichos grupos ha intentado explorar previamente si el gaboxadol puede existir como un hidrato, así como tampoco su posible polimorfismo. La presente solicitud describe por primera vez la preparación y caracterización de diferentes formas polimórficas de gaboxadol, que tal como se ha demostrado hasta aquí, corresponde a materia técnica sobre la cual una persona versada en la materia no podría predecir o anticipar ni su existencia, propiedades y método de obtención.

Teniendo en cuenta los anteriores hechos y argumentos, el solicitante considera que la solución al problema técnico subyacente en la forma como se ha logrado a través de la presente invención **no puede ser calificada de obvia** para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de los documentos citados.

En este sentido, me permito manifestar que la persona versada en la materia enfrentada a problemas asociados con la corrosión del equipamiento de fabricación de productos farmacéuticos que contengan gaboxadol **no consideraría como evidente o de primera elección la búsqueda de formas cristalinas alternativas de dicho compuesto para solucionar tal problema.** Por el contrario, dicha persona podría encontrar con mayores probabilidades su motivación en documentos como los aportados por el solicitante en la presente discusión, y trabajaría, por ejemplo, en la optimización del control de las condiciones de humedad y temperatura del proceso de fabricación, e inclusive, probablemente buscaría una alternativa basada en el empleo de materiales ricos en aleaciones de níquel para aquellas partes de los equipos que más sufren de la acción corrosiva de las sales de adición de ácido de gaboxadol, **pero nada en la técnica convencional podría conducirlo a pensar que mediante la obtención de polimorfos de gaboxadol se podría superar el problema de corrosión señalado, y mucho menos, dirigirlo a los hidratos y anhidratos que por primera vez son obtenidos en la presente invención.**

En conexión con lo anterior, resultan más que claras y adecuadas al presente caso las consideraciones que sobre esta materia establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación "**Manual Andino de Patentes**", en el cual, para una correcta apreciación del requisito de nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, bajo el numeral 10.8.1, titulado **Química**, se establece lo siguiente:

"b) **¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?**

122 161
162Respuesta:

1. Que el compuesto posea una **estructura inesperada**; o
2. Que el compuesto **exhiba un uso o un efecto sorprendente**.

b.1. Estructura inesperada

Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo" (resaltado fuera de texto).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, resulta evidente que al no ser posible la predicción de la existencia de una forma cristalina de un compuesto particular, así como tampoco es posible la predicción de su estructura, propiedades y método de obtención, es evidente que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo, toda vez que el pronunciamiento de la Secretaría General de la Comunidad Andina con respecto a las consideraciones que se deben hacer para reconocer la altura inventiva de un compuesto novedoso, es completamente claro: "La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo".

En este punto, es necesario resaltar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 establece claramente que el requisito de nivel inventivo de una solicitud se reconoce "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**".

En el presente caso, el solicitante ya ha señalado en forma clara que la estructura de las nuevas formas cristalinas monohidratadas (I) y (II) y anhidras (I) y (II) de gaboxadol resulta completamente impredecible e inesperada, debido a la falta de indicaciones o sugerencias en los documentos pertenecientes al estado de la técnica más cercano que evidencien el polimorfismo de este tipo de compuestos, y que es precisamente gracias a este concepto de "estructura inesperada o impredecible" que se cumple con el requisito fundamental para reconocer la existencia de nivel inventivo. En vista de lo anterior, la persona versada en la materia **no se encontraría en capacidad de predecir en forma obvia o evidente, a partir de las enseñanzas del estado de**

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, p 83.

la técnica la novedosa estructura cristalina correspondiente a la materia de la presente invención.

Por todo lo anterior, es completamente claro que el objeto de la solicitud cumple con las consideraciones técnicas necesarias para que se le reconozca el nivel inventivo, tal y como han sido expuestos en una publicación de los méritos del Manual Andino de Patentes, y más aún, como se ha demostrado por medio de **los argumentos previos que demuestran la sorprendente e inesperada disminución en la corrosión del equipamiento farmacéutico gracias a las propiedades de las formas cristalinas enseñadas por el solicitante.**

Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención no podría derivarse de manera obvia a partir del estado de la técnica disponible, toda vez que la simple existencia de la forma cristalina no podría ser predicha, teniendo en cuenta además, que fue obtenida en una forma que tampoco podría resultar obvia. Adicionalmente, debe señalarse que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador se encuentra dirigido a solucionar el problema técnico abordado por el solicitante, por lo que la persona versada en la materia carecería de antecedentes técnicos suficientes para llegar, en forma evidente, al desarrollo propuesto en la solicitud en estudio.

En consecuencia, se ha demostrado en forma contundente que el objeto de la presente solicitud debe ser considerado como inventivo no solamente porque la simple existencia de un novedoso polimorfo cristalino es imposible de anticipar o predecir, sino además porque a través del objeto reivindicado se está dando una respuesta efectiva y oportuna a una necesidad técnica largamente sentida y frente a la cual guardan absoluto silencio los documentos citados por el señor Examinador, configurándose así todos los elementos necesarios para cumplir con las exigencias del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo número 10-71,826, que acredita el pago de la tasa correspondiente a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio ahora presentado; y

(ii) Copia del capítulo reivindicatorio modificado, en el cual se han realizado los cambios señalados en el presente memorial.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

123/182
165

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que comparecieron
personalmente Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (s) con el C.C. No. 39.690.713 y tarjeta
profesional No. 53215 del Consejo
Superior de la Abogacía, quien adjuntó la firma puesta por ella
- 9 SET. 2010


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén.



124 163
166

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 71,826
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-073254- -00007-0000

Fecha: 2010-08-21 17:40:34 Dep: 2020 DIR.NULVASOR
Trá. 11 PATENTILY: Lvs 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA RQUE. Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			71806	30/08/2010	18,611,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	*** N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD	114,000.00
	TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1653Y

REIVINDICACIONES

- 1) El compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada de:
 - 5 (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $11,5^\circ$; y
 - (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
- 10 2) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
- 15 3) El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 el cual se caracteriza adicionalmente mediante cambios químicos en RMN ^{13}C en el estado sólido de 17,5, 40,3, 102,2, 158,5 y 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.
- 20 4) El compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada de:
 - (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $12,8^\circ$; y
 - (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.
- 25 5) El compuesto de acuerdo con reivindicación 4 el cual es anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$ en la ausencia de un pico a $12,8^\circ$.
- 30 6) Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 1 constituido por las etapas de:

126
165
168

1653Y

- (a) disolver una sal de adición de ácidos de gaboxadol en agua;
 - (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5; y
 - (c) recoger el precipitado resultante inmediatamente.
- 5 7. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 2 que comprende las etapas de:
- (a) disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua;
 - (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5;
 - (c) dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas; y
 - 10 (d) recoger el sólido resultante.
8. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 4 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.
- 15 9. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 5 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.
- 20 10. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 5 agitando una suspensión de anhidrato de gaboxadol de forma I en un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono a temperatura ambiente o con calentamiento.
- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 30 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende monohidrato de gaboxadol de forma II como se define en la reivindicación 2.

168
169

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

Radicación No. 06 73254

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/435 // A 61 P ²⁵/20

Concepto Técnico No. 3797

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

Como resultado del examen de fondo, 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: 35 a 48
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 49 a 51
Folios: 118 a 120 Memorial de 05/04/2010
Folios: 164 y 165 Memorial de 21/09/2010
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/GB05/000288
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 28/01/2005
Publicación Internacional: WO05/073237
Fecha Pub. Internacional: 11/08/2005
Fecha Inicio Fase Nacional: 30/08/2006
Fecha Sol. Nacional: 26/07/2006
- 1.4. Prioridad: GB0402118.4 de 30/01/2004
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 111 a 135 Memorial de 05/04/2010
Folios: 115 a 126 Memorial de 21/09/2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Formas polimórficas de un agonista de GABA_A

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 3: Se reivindica el compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada entre:

- a) forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta un pico característico a 11,5°, y

170
170

b) forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta un pico a 25,2°. Y se caracteriza por cambios químicos en RMN¹³C en el estado sólido de 17,5; 40,3; 102,2; 158,5; 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

Reivindicaciones 4 y 5: Se reivindica el compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina elegida entre:

a) forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta un pico característico a 12,8°, y

b) forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta unos picos característicos en las siguientes intensidades 16,0°; 24,7° y 28,4°.

Reivindicaciones 6 y 7: Se reivindica un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (I) que comprende las etapas de:

- a) Disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua
- b) Añadir base suficiente para proporcionar un pH 6,5 y
- c) Recoger el precipitado resultante inmediatamente

Y un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (II) que comprende las etapas de:

- a) Disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua
- b) Añadir base suficiente para proporcionar un pH de 6,5
- c) Dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas, y
- d) Recoger el sólido resultante

Reivindicaciones 8 a 10: Se reivindica un procedimiento para preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma (I) calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (I) a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.

Y un procedimiento para preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma (II) calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (II) a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica, o bien, agitando una suspensión de anhidrato de gaboxadol de fórmula (I) en un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono a temperatura ambiente o con calentamiento.

Reivindicaciones 11 y 12: Se reivindican las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5. En particular, se reivindican las composiciones que comprenden monohidrato de gaboxadol de forma (II).

Sustento Descriptivo

La invención revela dos nuevos monohidratos cristalinos y dos nuevos anhídratos cristalinos de gaboxadol (4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol) junto con los procedimientos para prepararlos.

171

El agente gaboxadol es un conocido agonista del receptor GABA_A utilizado en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos como epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y Corea de Huntington.

Se ha señalado que las sales convencionales de gaboxadol ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas de fabricación de comprimidos, por lo que existía la necesidad de diseñar formas novedosas de gaboxadol para fabricar formulaciones de dosificación oral.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/435 //**
A 61 P²⁵/20 de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 30/01/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0000338	"Isoxazolo(5,4-c)pyridine derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them"	24/01/1979
D2	Artículo 1	"Pharmaceutical hydrates"	1995
D3	Artículo 2	"Synthesis and pharmacological assessment of derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyrimidine"	02/01/2004
D4	WO0240009	"GABA enhancers in the treatment of disease relating to reduced neurosteroid activity"	23/05/2002

Anterioridades **D1** a **D3** en los folios 64 a 102 y antecedente **D4** en los folios 136 a 138.

4. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 21/09/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "(...) D1 es completamente silencioso acerca de al menos dos aspectos fundamentales para el análisis de la invención: i) el problema técnico a ser solucionado relacionado con la corrosión de los equipos debida a las características ácidas de los compuestos convencionalmente formulados, y ii) la posibilidad de que gaboxadol forme hidratos y anhidratos estables, por no mencionar que dichos hidratos y anhidratos correspondan adicionalmente a estructuras cristalinas".

Al respecto es preciso señalar que el problema técnico no es una característica que defina la invención como para que el estado del arte relacionado en los documentos **D1** a **D3** necesariamente tengan que plantearlo y considerarlo.

Esta Superintendencia ha señalado en repetidas oportunidades que el arte previo señalado en **D1** constituye el punto de partida para la aplicación terapéutica de Gaboxadol como modulador GABA. Además, allí se consignó su capacidad para

(ver folio 65)

172 172
formar sales de adición con ácido o base y para permanecer en la forma de base libre.

(ver folio 74)
Adicionalmente, la publicación D2 permite aclarar que en muchas oportunidades se recurre a la utilización de las formas hidratadas de un compuesto para la fabricación de sólidos farmacéuticos y este hecho se corrobora con la lectura de la publicación D4 en la que se establece la posibilidad de usar gaboxadol en sus formas anhidras, hidratadas o en la forma de sal para el tratamiento de enfermedades moduladas por el receptor GABA. (ver folio 133)

(ver folio 90 y 94)
Por su parte, D3 establece claramente los procedimientos de síntesis para la fabricación de gaboxadol y señala que en muchos casos estos compuestos pueden llegar a ser purificados por medio de técnicas de recristalización.

Así las cosas, el hecho de que las publicaciones no contenga el problema técnico planteado por el señor solicitante no es condición *sine qua non* por la cual no puedan ser contempladas como arte previo y cercano a la invención, toda vez que ha quedado demostrado el amplio conocimiento técnico que se tenía alrededor de las propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol al momento de la presentación de la solicitud en estudio. Y dado que el polimorfismo y la posibilidad de permanecer en formas solvatadas o anhidras constituye una propiedad intrínseca de la materia es claro que para encontrarlas se contaba con la información de partida requerida, como para no poder dedicar el tiempo necesario para su develamiento, tal y como lo afirmó Mc Crone en 1965 *"in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound"* *"All the common compounds (and elements) show polymorphism"* o como lo señalaron Buerger y Bloom en 1937 *"polymorphism is an inherent property of the solid state and that it fails to appear only under special conditions"*.

Así las cosas, esta Superintendencia no comparte la opinión del señor solicitante en cuanto a que exista altura inventiva en torno al develamiento de las formas polimórficas de gaboxadol pretendidas, porque el resultado del proceso investigativo depende en exclusiva de la eficiencia con la que se les busque, devele e identifique, pero no por ello se puede afirmar que se trata del producto de la verdadera actividad creativa e inventiva del investigador, en razón a que el investigador no obra como creador de la forma polimórfica.

- "(...) D2 indica que algunos compuestos pueden existir en forma hidratada, pero no todos. Adicionalmente, en D2 también se señala que ciertos solvatos pueden en sí mismos exhibir polimorfismo. Al emplear la expresión ciertos, D2 indica que solo porque un compuesto exista como un hidrato, ello no necesariamente significa que exhibe polimorfismo".

"Por lo tanto, es completamente claro que en D2 tampoco se establece o plantea el problema de corrosión señalado en mi respuesta previa, así como también es claro que esa referencia reafirma en la persona versada en la materia la incertidumbre que existe, y que es ampliamente reconocida en el campo técnico de la química y la química farmacéutica, acerca de la posibilidad de contar con formas solvatadas o hidratadas de cualquier sustancia química, a lo que obviamente no escapan los productos farmacéuticos, incertidumbre que es aún mayor cuando dichos solvatos o hidratos pueden o no corresponder a formas cristalinas"

El análisis planteado por parte del señor solicitante para el caso de las enseñanzas de la publicación D2 desconoce el hecho que en la citada publicación se presentan elementos generales a tener en cuenta cuando se realizan las actividades de preformulación farmacéutica, precisamente para poder generar soluciones efectivas frente a los problemas que causan ciertas propiedades fisicoquímicas indeseables, asociadas a los compuestos farmacológicamente activos. (ver folio 73)

173

Estos elementos consignados en la publicación D2 constituyen la evidencia objetiva del saber general en la materia técnica que nos atañe, como quiera que el técnico medio que realiza el examen de patentabilidad debe partir del conocimiento general que tiene sobre el estado de la técnica, a fin de lograr el debido cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención¹.

Ahora bien, cuando en la publicación se establece que ciertos solvatos pueden exhibir polimorfismo, *Rajendra y colaboradores* en D2 están considerando la situación técnica como parte de las propiedades intrínsecas que puede llegar a exhibir la materia, sin que con ello pretendan llegar a conclusiones absolutas en cuanto a que la generalidad de los productos farmacéuticos manifiestan comportamiento polimórfico. Sin embargo, con fundamento en sus enseñanzas es claro que el preformulador farmacéutico² en muchas ocasiones se ve enfrentado a esta clase de situaciones, por ello con acierto afirman que la presencia de moléculas de agua en el medio influencia las interacciones intermoleculares (afectando con ello la energía interna y la entalpía) y el grado de desorden en los cristales (entropía) y como consecuencia de ello la energía libre, la actividad termodinámica, la solubilidad, la velocidad de disolución, la estabilidad y la biodisponibilidad del fármaco (ver resumen folio 71).

En la publicación D2 también se indica que la incorporación de moléculas de solvente dentro de la estructura del cristal produce una nueva unidad de celda, diferente a las del anhidrato y como consecuencia de ello se generan propiedades fisicoquímicas diferenciales (ver folio 72 tercer párrafo). Y aún cuando en el documento no se establezca que el compuesto activo gaboxadol presenta polimorfismo en sus formas anhidras e hidratadas, lo que pretende probar esta Superintendencia con la citada publicación es el hecho que el resultado hallado por el señor solicitante no constituye un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, en la medida que la persona versada en la materia cuando realiza actividades de preformulación farmacéutica siempre se ve enfrentada a problemas técnicos como acidez y corrosión, para lo cual busca la forma más estable del compuesto.

De hecho, la misma publicación D2 señala que la aplicación de los hidratos farmacéuticos busca el cambio en la actividad termodinámica de los sólidos, debido a que la hidratación de los mismos altera sus propiedades farmacéuticas más importantes como es el caso de la solubilidad y la estabilidad física y química (ver folio 74 de D2), es decir, el mismo objetivo que buscó el señor solicitante con la obtención de formas hidratadas y anhidras cristalinas de gaboxadol, por lo cual no es del todo cierto que exista un alto grado de incertidumbre cuando el preformulador recurre a esta clase de formas solvatadas para resolver problemas de estabilidad, por lo que esta Superintendencia considera que la materia tal y como se encuentra reivindicada no es producto de una actividad verdaderamente creativa, sino que la

¹ Proceso No. 132 - IP-2007. Interpretación prejudicial de oficio de los artículos 1, 2 y 4 D. 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

² Gennaro R. Alfonso. Remington Farmacia. Tomo 2, 19a edición, Editorial Panamericana. Folios: 127 a 129.

"La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrio, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación"

174

solución forma parte de las alternativas técnicas convencionalmente aceptadas por la comunidad farmacéutica.

- "(...) es completamente claro que dicho documento -D3- también es totalmente ajeno al problema técnico enfrentado y tampoco proporciona ninguna sugerencia acerca de la posibilidad de que diferentes formas polimórficas de los compuestos allí revelados puedan ser obtenidos, y mucho menos a través de una técnica de purificación como la recristalización".

Frente al argumento del señor solicitante es pertinente reiterar lo señalado en la oportunidad inmediatamente anterior en cuanto que el documento **D3** no menciona los resultados de DRX en polvo y de RMN ¹³C para las formas anhidrato y monohidratadas cristalinas de gaboxadol ni los problemas asociados a las sales convencionalmente utilizadas para preparar las formulaciones farmacéuticas. No obstante, en el documento **D3** se revelan procedimientos de síntesis para la obtención de isoxazolo[4,5-d]pirimidinas que presentan actividad ansiolítica, en razón a su capacidad para modular la actividad del receptor GABA_A. (ver folio 94 de **D3**)

Así las cosas, esta Superintendencia considera que no por el hecho que en su contenido se encuentre ausente la mención a los problemas de corrosión asociados a las sales de gaboxadol, debe dejar de ser catalogado como arte previo y cercano a la invención, toda vez que la citada publicación divulga un objeto concebido en el mismo campo, cual es, el procedimiento para la obtención de derivados de isoxazolo[4,5-d]pirimidina indistintamente que se encuentre en su forma anhidra o hidratada, además, presenta en lo esencial características técnicas similares como quiera que los productos derivados con estructura análoga de gaboxadol se obtienen a partir de procedimientos de recristalización en solventes como metanol y etanol (ver folio 95 del citado antecedente).

De esta manera, en la publicación **D3** claramente se sugiere la existencia de formas polimórficas correspondientes a derivados del núcleo de isoxazolo[4,5-d]pirimidina a partir de técnicas de recristalización.

- "(...) el gaboxadol ha sido mencionado en **D4** simplemente como parte de una larga lista de compuestos y que en realidad lo que allí se sugiere es que los compuestos de esta lista pueden ser utilizados como anhidratos o hidratos de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de forma tal que la afirmación del señor Examinador (...) carece de todo fundamento dada la evidente generalidad con la que se trata el tema en dicha referencia".

"(...) de la información contenida en los documentos citados es completamente claro que no existen enseñanzas que pudieran motivar a la persona versada en la materia a creer que el gaboxadol correspondería a un compuesto susceptible a la formación de hidratos o que podrían existir formas polimórficas del hidrato o anhidrato de gaboxadol".

Al respecto es preciso señalar que aun cuando la publicación **D4** contemple una lista considerable de compuestos con actividad moduladora del receptor GABA, también hace referencia específica y expresa al compuesto Gaboxadol en su forma de base libre, en la forma de sal y de sus formas anhidras e hidratadas (ver folio 137 de **D4**). Y la lectura detallada de la publicación permite concluir que en el documento se revelan compuestos, que como en el caso de gaboxadol, pueden ser usados en su forma de base libre, en la forma de sal de adición de ácido o en su forma anhidra o hidratada de las sales.

Esta sugerencia le permite inferir razonablemente a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica que con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada se tenía conocimiento acerca del comportamiento del compuesto gaboxadol y de sus sales, así como de su capacidad para permanecer en forma anhidra o hidratada, por lo que el develamiento de estas formas de la base

libre o de las sales en el estado sólido no constituye un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, como quiera que a partir de la publicación D4 se aprecia el amplio conocimiento que se tenía del citado fenómeno físico.

En consecuencia, sus enseñanzas no se pueden descalificar atendiendo al hecho que no relacionan las propiedades de los polimorfos por medio de la técnica de la difracción de rayos X (DRX) o de la técnica RMN ^{13}C , por cuanto en la publicación se establece que los compuestos relacionados pueden aplicarse en la forma de sales de adición y de hidratos o anhidratos de las sales para la fabricación de composiciones farmacéuticas, sin que por ello se evidencien los problemas de corrosión que ahora atribuye el señor solicitante al uso de las sales de gaboxadol.

- "El problema enfrentado por el solicitante ha sido adecuadamente solucionado mediante la obtención de los novedosos polimorfos de gaboxadol revelados, toda vez que al corresponder a polimorfos de la base libre del compuesto no se presentan los problemas de corrosión debidos a las soluciones ácidas resultantes cuando se utilizan las sales de adición ácida convencionalmente empleadas para la formulación de dicho principio activo, toda vez que para la persona versada en la materia conocedora del compuesto gaboxadol es claro que los polimorfos cristalinos de la base libre de este compuesto presentan propiedades fisicoquímicas diferentes a las propiedades de las sales de adición ácida, siendo particularmente importante su comportamiento en solución cuando se pretende su formulación farmacéutica".

"(...) para la persona versada en la materia a quien va dirigida la invención es claro que al poder contar con formas cristalinas estables del compuesto gaboxadol como base libre se solucionan los problemas relacionados con la formulación de las sales de adición ácidas, toda vez que dicha persona versada sabe del carácter ácido de las soluciones de dichas sales (documento WO02/094225), así como también sabe que al contar con una forma estable de la base libre con una solubilidad en agua similar a la de las sales convencionales, se cuenta entonces con un material que al disolverse no genera un ambiente ácido sino que por el contrario proporciona un ambiente acuoso cercano a la neutralidad, lo que en forma directa contribuye al buen estado del equipamiento farmacéutico empleado".

Frente al argumento del señor solicitante es pertinente señalar que la publicación D4 hace referencia a la utilización de gaboxadol en su forma de base libre para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Así las cosas, la solución al problema técnico que plantea el señor solicitante y que corresponde a la utilización de la base libre de gaboxadol en su forma anhidra o hidratada, también fue contemplada por el citado antecedente, aún cuando allí no se mencionen sus propiedades de estado sólido como DRX Y RMN ^{13}C . Y si bien es cierto que en la publicación citada no se menciona el problema técnico planteado, ello no quiere decir que los elementos técnicos que definen la solución no hubiesen sido sugeridos por el antecedente y que a la fecha de presentación de la solicitud de patente existiera la expectativa razonable de encontrar otros ordenamientos en el estado sólido para la base libre de gaboxadol. Con este hecho es claro que se encontraban superadas las dificultades asociadas a la utilización de las sales ácidas de gaboxadol.

Adicionalmente es importante reiterar que en el estado líquido los compuestos no presentan el fenómeno del polimorfismo, con lo cual queda completamente desvirtuado el argumento del señor solicitante frente a la presunta relación entre el fenómeno del polimorfismo, que es inherente al estado sólido de los compuestos, con la acidez de las formulaciones de gaboxadol en medio líquido.

Y por otra parte, para la persona versada en la materia es claro que en virtud de la publicación D4 y con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada se contaba con la base libre de gaboxadol y se tenía pleno conocimiento acerca de la posibilidad de

176

que formara hidratos y anhidratos a partir de sus sales de adición. Así las cosas, el hecho de recurrir a la aplicación de la base libre para la fabricación de composiciones no comporta una actividad verdaderamente inventiva, ya que en virtud de las enseñanzas de la citada publicación esta situación había sido anticipada. Y el hecho de excluir las sales de adición ácidas para evitar los problemas de corrosión constituye una solución evidente a los ojos de una persona versada en ciencias farmacéuticas que conoce la cinética de dichas reacciones en las que un metal pasa de su estado elemental a la formación de compuestos por efecto de entornos gaseosos y líquidos, particularmente por efecto de la presencia de ácidos, álcalis y agua. Es decir, es de esperarse que cuando un metal se somete a la acción de un compuesto con carácter ácido se produzca la sustitución de iones hidrógeno por los del metal hasta alcanzar el equilibrio, por lo que la solución evidente será recurrir a una forma no ácida del agente activo, a fin de que cuando se encuentre en solución no afecte el equipamiento metálico, tal y como ya se venía utilizando conforme a lo que señala la publicación D4 para el caso de las formulaciones de gaboxadol en su forma de base libre, indistintamente si en el estado sólido se encuentra o no en forma anhidra o hidratada y si forma estructuras polimórficas, en razón a que el problema se suscita cuando las moléculas se disuelven.

En consecuencia, esta Superintendencia considera que tal y como se encuentra definida la invención y se plantea el problema técnico en la memoria descriptiva de la solicitud no existe evidencia de un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, en razón a que no se presentan estudios que acrediten las afirmaciones del señor solicitante frente al tema de la corrosión y su relación directa con la elección de la base libre de gaboxadol en sus estados cristalinos anhidros e hidratados frente a las sales ácidas de gaboxadol.

- "(...) me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a la referencia de Narurkar et al., *Effect of various factors on the corrosion and rusting of tooling material used for tablet manufacturing*, publicada en *Drug development and industrial pharmacy*, 11(8), 1487-1495, 1985. (...) la conclusión del estudio allí presentado acerca de los diversos factores que afectan a los equipos empleados en la fabricación de comprimidos farmacéuticos, de acuerdo con la cual se expone que la oxidación de las herramientas puede prevenirse mediante el control de la humedad, la temperatura y mediante el empleo de un material de herramienta rico en una aleación de níquel".

"(...) en Narurkar se evaluaron diversos factores que ocasionan la corrosión de punzones y moldes para comprimidos precisamente por acción de una sal de clorhidrato, representando así una situación similar en cuanto al tipo de sal de gaboxadol que convencionalmente se emplea en la preparación de las formulaciones farmacéuticas que contiene dicho principio activo".

En lo que respecta al documento citado por el señor solicitante del investigador Narurkar y colaboradores, esta Superintendencia coincide con sus hallazgos en que evidentemente las acciones de una sal ácida sobre el equipamiento producen corrosión. Sin embargo, frente al asunto que nos atañe en la presente solicitud no existe evidencia técnica que acredite el efecto beneficioso asociado a las formas polimórficas de gaboxadol en su forma de base libre anhidra o hidratada, como quiera que las gráficas que dentro de la memoria descriptiva de la solicitud no existe evidencia técnica que compruebe este hecho y por otra parte, mediante las gráficas que fueron aportadas con el memorial de fecha 05/04/2010 se presenta el comportamiento de soluciones de gaboxadol clorhidrato y dado que ya se ha señalado que en el estado líquido no existe influencia del fenómeno de polimorfismo, es claro para esta Superintendencia que no existe relación alguna entre la evaluación de pH realizada para la sal ácida de gaboxadol en solución y el fenómeno de polimorfismo del estado sólido de las formas anhidras e hidratadas, como para

177

que el señor solicitante pueda acreditar por esta vía que como consecuencia del polimorfismo se reduce la acidez de las soluciones de gaboxadol, cuando en realidad es derivado de la ausencia de sales ácidas de gaboxadol y no de las propiedades intrínsecas de los ordenamientos cristalinos del estado sólido de gaboxadol.

- "(...) me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a las enseñanzas del documento de Chrzanowski et al., A method for evaluating the corrosion potential of a tablet press turret by drug substances, granulations or powder blends, publicada en Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (14), 2381-2385, 1986, en donde también se ha encontrado que la humedad es un parámetro con influencia notable sobre la corrosión de los equipos durante la fabricación de comprimidos"

"(...) es claro que para los conocedores en el campo de los equipos de manufactura de productos farmacéuticos, las alternativas de primera elección al tratar de solucionar problemas como la corrosión de tales equipos se encuentran dirigidas al control de condiciones como la humedad y la temperatura, o la modificación del material del que están hechas las máquinas, antes que en considerar la posibilidad de realizar cambios estructurales sobre el principio activo que se desea formular".

"(...) una solución alternativa para superar el mismo problema enfrentado en la invención de ninguna forma se relaciona con o sugiere la posibilidad de modificar estructuralmente el principio activo objetivo, de manera que se pueda contar con formas estables de la base libre para así evitar la reconocida acidez de las soluciones de las sales de adición de ácido de gaboxadol, sino que nuevamente la solución a este problema se remite al manejo de factores externos a la estructura del compuesto".

"Tal como se puede apreciar en un documento realmente relacionado con el problema técnico afrontado por el solicitante, la solución encontrada fue la de modificar las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo el proceso de granulación, toda vez que realizar cambios en el material del equipo de procesamiento, tal como ha sido convencionalmente enseñado y como fue ilustrado en mi respuesta previa mediante las referencias de Narurkar y Chrzanowski, no es una opción para el tableteado de clorhidrato de gaboxadol".

Tal y como se ha venido señalando en acápites anteriores, para esta Superintendencia es claro que entorno al fenómeno de la corrosión y los factores que lo afectan existen diversas soluciones técnicas, razón por la cual, coincide con los resultados aportados por Chrzanowski en que dicho problema puede solucionarse modificando las condiciones de temperatura y humedad, o eventualmente, con la modificación de los materiales de los que se fabrican las máquinas y el equipamiento.

Sin embargo, en lo que respecta a los cambios estructurales sobre el principio activo para solucionar el problema de corrosión, esta Superintendencia ha señalado que no existe evidencia de la superioridad técnica asociada a los elementos que definen el sistema polimórfico y su relación directa con el efecto corrosivo, debido a que los datos que aporta el señor solicitante se presentan para soluciones de gaboxadol (es decir, en estado líquido) y en este estado no se produce el fenómeno del polimorfismo que es exclusivo del estado sólido de las moléculas. Y tampoco ha logrado acreditar el hecho de que precisamente con la modificación de la estructura del estado sólido se reduce la liberación de ácido en el medio y por lo tanto los efectos nocivos causados sobre el equipamiento.

Por su parte, esta Superintendencia ha logrado demostrar que en virtud de las enseñanzas del estado del arte una persona del oficio, normalmente versada en la materia técnica, se encontraba en capacidad de anticipar la existencia y aplicación de la base libre de gaboxadol para la fabricación de composiciones farmacéuticas con lo cual, se reducía la posibilidad de que se produjera la liberación de sustancias ácidas responsables del efecto corrosivo sobre los equipos de tableteado, dado que los radicales ácidos provenientes de las sales de adición ácida que antes se

asociaban a gaboxadol fueron eliminados, dando paso a la aplicación de gaboxadol en la forma de su base libre no ácida.

Así, a partir de D4 era posible derivar la posibilidad de que las sales de gaboxadol existieran en sistemas anhidros e hidratados cuando se encontraban en estado sólido, con lo cual, existía la expectativa razonable de poder develar las propiedades intrínsecas de los estados pseudopolimórficos (hidratados) de gaboxadol. Así mismo, a partir de D3 es claro que es posible obtener cristales de derivados de gaboxadol mediante la aplicación de procedimientos de recristalización en diferentes solventes, por lo que esta Superintendencia infiere razonablemente que los elementos técnicos que definen la solución aportada constituyen materia derivada del estado del arte.

Además, en la memoria descriptiva no existe evidencia en cuanto a que la solución encontrada modificara las condiciones bajo las cuales se granula el compuesto, como quiera que allí no se divulgan procedimientos para la preparación de las composiciones o granulados para tableteo que contienen gaboxadol que incluyeran aglutinantes no acuosos, sino simplemente procedimientos para la fabricación de polimorfos de gaboxadol.

- (...) la persona versada en la materia enfrentada a problemas asociados con la corrosión del equipamiento de fabricación de productos farmacéuticos que contengan gaboxadol no consideraría como evidente o de primera elección la búsqueda de formas cristalinas alternativas de dicho compuesto para solucionar tal problema. Por el contrario, dicha persona podría encontrar con mayores probabilidades su motivación en documentos como los aportados por el solicitante en la presente discusión, y trabajaría, por ejemplo, en la optimización del control de las condiciones de humedad y temperatura del proceso de fabricación, e inclusive, probablemente buscaría una alternativa basada en el empleo de materiales ricos en aleaciones de níquel para aquellas partes de los equipos que más sufren de la acción corrosiva de las sales de adición de ácido de gaboxadol, pero nada en la técnica convencional podría conducirle a pensar que mediante la obtención de polimorfos de gaboxadol se podría superar el problema de corrosión señalado, y mucho menos dirigirlo a los hidratos y anhidratos que por primera vez son obtenidos en la presente invención.

Como se ha venido señalando en acápites anteriores, en la solicitud no se acredita el problema técnico que ahora presenta el señor solicitante, de hecho apenas fue objeto de mención en el tercer párrafo del folio 41 de la citada memoria descriptiva y con las respuestas allegadas tampoco logró demostrar que con el develamiento de las nuevas formas polimórficas del estado sólido de gaboxadol se superarían los problemas de corrosión. De esta manera resulta evidente que la divulgación del problema técnico fue insuficiente y esta situación no puede ser ahora atribuida como una falla del examinador al momento de determinar el estado del arte previo y cercano a la invención.

Así las cosas, tal y como se encuentra descrita y divulgada la invención es posible concluir que a la luz de las enseñanzas del estado del arte era posible anticipar que el compuesto gaboxadol se pudiera presentar en su forma de base libre, bien en estado anhidro o hidratado y que como consecuencia de ello se ordenara en estados cristalinos a la luz de las enseñanzas de cualquiera de las publicaciones D1, D3 o D4.

- (...) el solicitante si proporcionó la información necesaria para poder evaluar el comportamiento de las formas cristalinas de gaboxadol base libre objeto de la presente invención, toda vez que señaló en forma directa y oportuna que a partir de las mediciones de pH realizadas a diferentes soluciones de las diferentes formas de gaboxadol de acuerdo con la invención se encontró que la disolución de la base libre en agua conduce en todos los casos a un valor de pH de 6,3, es decir, muy cercano a la neutralidad de forma tal que se hace evidente que la diferencia en pH con las soluciones de clorhidrato de gaboxadol y el impacto

que ello puede tener en la corrosión del equipamiento farmacéutico empleado para su procesamiento".

"Si bien es cierto que en solución no existe el estado cristalino, hecho que es plenamente reconocido por el solicitante, lo anterior no impide que se reconozca la validez de los datos aportados, toda vez que con lo que no se contaba era con una forma estable de la base libre de gaboxadol que permitiera su inclusión en procesos de formulación farmacéutica directamente, siendo lo anterior demostrado a través de la evidencia presentada en los antecedentes de la invención y en los mismos documentos citados por el señor Examinador, en donde se aprecia que el material de elección siempre corresponde a una sal de adición de ácido de gaboxadol".

Frente al presente argumento esta Superintendencia se permite señalar que en el estado líquido las moléculas no presentan el fenómeno de polimorfismo, por lo que con este estudio el señor solicitante lo único que está demostrando es que la eliminación de los grupos ácidos de las sales de adición convencionalmente aplicadas para el caso del compuesto gaboxadol conduce a modificar el pH de las soluciones de gaboxadol reduciendo de esta manera su nivel de acidez y por lo tanto, el riesgo de producir corrosión en el equipamiento para fabricar las formulaciones de gaboxadol, pero no por ello está demostrando la existencia de una relación causa-efecto entre la modificación del estado sólido de gaboxadol – al producir sistemas polimórficos – con el pH y la eventual corrosión de los equipos.

Y aún cuando el señor solicitante continúe argumentando que la presencia de gaboxadol en su forma de base libre – anhidra o hidratada – en el estado sólido genera como consecuencia la reducción en los niveles de corrosión, esta Superintendencia ya ha demostrado que con base en las enseñanzas de D4 existía la expectativa razonable de recurrir a la base libre de gaboxadol e incluso a sus sales anhidras e hidratadas para la fabricación de composiciones, por lo que la solución aportada tampoco se puede considerar inventiva, ya que estos mismos sistemas habían excluido la presencia de átomos o grupos ácidos de la molécula.

- "(...) el solicitante si ha demostrado una superioridad farmacotécnica evidente de las formas cristalinas reivindicadas sobre las enseñanzas del estado de la técnica, toda vez que al comparar con los valores de pH obtenidos cuando se disuelven los compuestos de la invención con los valores de pH de las soluciones acuosas de clorhidrato de gaboxadol, es claro que gracias a los compuestos de la solicitud se puede llevar a cabo un proceso de formulación que evita o disminuye los riesgos de daño del equipamiento empleado por efecto de la corrosión que se ha observado cuando se emplean sales de adición de ácido de gaboxadol que generan ambientes fuertemente ácidos".

"Al obtener un valor de pH de 6,3 para las soluciones de cualquiera de las formas cristalinas de la invención, y al comparar dicho resultado con los valores de pH inferiores a 3,5 de las diferentes soluciones de clorhidrato de gaboxadol, es evidente que el objeto de la invención corresponde a un material adecuado para llevar a cabo los procesos de formulación deseados con el compuesto gaboxadol sin preocuparse por los problemas de corrosión asociados a las sales convencionalmente empleadas, toda vez que al contar con unas formas cristalinas estables de la base libre de dicho compuesto se pueden preparar soluciones acuosas con un pH cercano a la neutralidad, evitando así las condiciones ácidas que tanto afectan al equipamiento farmacéutico".

Nuevamente para esta Superintendencia es claro que no se puede relacionar directamente el estado sólido cristalino de gaboxadol con los valores de pH en solución de gaboxadol, como quiera que en el estado líquido de los compuestos no hay lugar al fenómeno de polimorfismo³.

³ Idem.

"Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de cómo mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido".

Por otra parte, es obvio que el pH de las soluciones de gaboxadol en su forma de base libre alcance niveles de 6,3 y que cuando está en su forma de sal de adición de ácido el nivel de pH sea menor y por lo tanto más ácido, sin embargo, con estos resultados nada puede acreditar el señor solicitante frente a la superioridad farmacotécnica del estado sólido y polimórfico de las moléculas frente a los estados amorfos de la base libre o de sus sales no ácidas.

- "(...) las personas versadas en la materia saben que no es posible anticipar la existencia, estructura y propiedades de nuevas formas polimórficas de un compuesto químico, con lo que la solución proporcionada por el solicitante resulta sorprendente e inesperada tanto por la existencia per se de los polimorfos revelados, como por el original enfoque dado por el solicitante a la solución de un problema de corrosión, que ha sido resuelto realizando modificaciones estructurales del principio activo gaboxadol y no mediante la manipulación de los equipos o las condiciones de procesamiento, como ha sido convencionalmente enseñado".

"(...) Las personas versadas en la materia reconocen en forma objetiva y acorde con la realidad experimental, que no es posible predecir o anticipar la existencia, propiedades y método de obtención de nuevas formas cristalinas, independientemente que se trate de polimorfos de compuestos nuevos o ya conocidos, por lo que la simple existencia y caracterización de dicho tipo de producto es, en términos técnicos, más que suficiente para reconocer la altura inventiva de esta clase de materia".

"(...) dado que al momento de presentación de la solicitud bajo estudio no había ninguna experiencia acerca de la hidratación y/o el polimorfismo del gaboxadol o de análogos de gaboxadol, es entonces completamente claro que la persona versada en la materia, tal como ha sido demostrado con la referencia anteriormente señalada, no podría esperar que el gaboxadol pudiera hidratarse y/o existir en formas polimórficas, y mucho menos que tanto as formas hidratadas como las anhidras fueran a su vez cristalinas".

Al respecto es pertinente señalar que en efecto no es posible predeterminar la estructura tridimensional de un cristal perteneciente a un compuesto químico. De hecho, el investigador que devela el cristal tampoco interviene en calidad de responsable y creador de diseño arquitectónico del cristal y así lo han reconocido autoridades en cristalografía⁴ quienes sostienen que no es posible anticipar o pensar

"Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación".

⁴ Dunitz Jack D. Are crystal structures predictable?. The Royal Society of Chemistry. Chem. Commun., 2003. 545 – 548. Folios 139 a 142.

"In any case, any prediction based on the calculated energy ranking would implicitly assume that crystal formation depends on thermodynamic factors rather than kinetic ones".

The question of how crystals form is even more problematic, that is to say, very little is known for certain and it is much more difficult to make realistic computer calculations. Crystallization is not an equilibrium process. It requires supercooling or supersaturation. At low degree of supercooling or supersaturation, molecular clusters are presumably being formed and dispersed. As supercooling or supersaturation increases, one type of cluster may tend to grow faster than the others, and such clusters may develop into crystal nuclei. This nucleation process is probably the rate-limiting step in crystal formation, but one may not assume that the fastest forming nuclei necessarily correspond to those of the most stable crystal structure. Indeed, there are many cases known where the crystals first formed from solution or from a melt do not correspond to the thermodynamically stable crystal under normal laboratory conditions.

Thus computational methods for predicting crystal structures of organic compounds cannot yet be regarded as reliable. From a more qualitative and descriptive viewpoint has come the notion that certain groupings in organic molecules exercise attractive intermolecular interactions and so guide the molecules into distinctive patterns in their crystal structures-structure directing synthons".

en predecir las características estructurales del estado sólido del producto a obtener después de adelantar un proceso de cristalización⁵. Así las cosas, el develamiento de la existencia de los sistemas polimórficos de gaboxadol en sus formas anhidras e hidratadas y la identificación de las propiedades intrínsecas asociadas como la capacidad para difractar la luz y el espectro RMN ¹³C no se pueden catalogar como el producto de una actividad verdaderamente inventiva porque de hecho, el investigador no interviene en ellas en calidad de creador de las modificaciones estructurales del estado sólido de gaboxadol, esto es, de la estructura cristalina que fuera requerida para evitar los problemas de corrosión. Si bien pudo seleccionar la base libre de gaboxadol en contraposición a la aplicación convencional de las sales de adición ácida de gaboxadol como es el caso del clorhidrato del compuesto, ello no implica que pudiera predecir los elementos que definen el ordenamiento cristalino y con fundamento en ellos crear el procedimiento para fabricar los cristales.

En consecuencia, en razón a que los polimorfos cristalinos de los anhidratos e hidratos en sus formas (I) y (II) de gaboxadol son el resultado de la materialización de propiedades intrínsecas de la materia, tal y como se ha comprobado a partir de las enseñanzas de las publicaciones D1, D3 o bien D4, esta Superintendencia reitera que la materia tal y como se encuentra reivindicada carece de nivel inventivo.

- "(...) otra referencia más que permite comprobar la falta de fundamento técnico sobre la que se basan los argumentos expuestos en el concepto técnico No. 2238, como lo es el texto del Profesor Joel Bernstein, renombrado experto en cristalografía y química del estado sólido, titulado *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford Science Publications, Oxford, 2002, en el que se establece al final de la página 9 y en el primer párrafo de la 10 lo siguiente: La posibilidad del polimorfismo puede existir para cualquier compuesto, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocido (sic) de ninguna forma son obvias. Aún no existen métodos sistemáticos de comprensión para determinar de modo factible aquellas condiciones. Más aún, somos casi totalmente ignorantes acerca de las propiedades a ser esperadas por cualquier nuevo polimorfo que pueda ser obtenido".

En la oportunidad jurídica anterior esta Superintendencia se permitió señalar que la posibilidad de permanecer en formas solvatadas o anhidras constituye una propiedad intrínseca de la materia y para el caso de gaboxadol se en contaba con la información de partida requerida para encontrarlas, como para no poder dedicar el tiempo necesario para su develamiento, tal y como lo afirmó Mc Crone en 1965 "in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and Money spent in Research on that compound" "All the common compounds (and elements) show polymorphism" o como lo señalaron Buerger y Bloom en 1937 "polymorphism is an inherent property of the solid state and that it fails to appear only under special conditions".

Así las cosas, esta Superintendencia no comparte la opinión del señor solicitante en cuanto a que exista altura inventiva en torno al develamiento de las formas polimórficas pretendidas de gaboxadol y que con fundamento en los postulados del

(...) However, the ideally periodic structures that serve as models for the energy calculations are far from the physical reality. The free energies of real crystals depend on strains associated with defects and imperfections, accidents of their growth. To go any further with our predictions we would need to ask exactly what we are supposed to predict. How are the crystals to be prepared? By sublimation? By cooling the melt? From solution? In what solvent? At what temperature? At what cooling rate?. Besides, it is well known that the crystallization experiments are sometimes not reproducible, as witnessed by the phenomenon of "disappearing polymorphs. We have a long way to go before we can think of predicting which polymorph will be obtained under given circumstances".

⁵ Gavezzotti, Angelo. "Are crystal structures predictable?". Dipartimento di chimica fisica ed elettrochimica, Università di Milano, Italy Acc. Chem. Res. 1994, 27, 309-314.

Dr. Joel Bernstein, se deba reconocer que las condiciones del proceso son inventivas y permiten predecir las propiedades del cristal, ya que en el presente caso ha quedado demostrado que existían diferentes procedimientos de recristalización para derivados de gaboxadol que permitieron obtener estructuras cristalinas como se logró demostrar mediante la publicación D3 (ver folio 94 de D3).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los estados cristalinos reivindicados y las anticipaciones reveladas por el estado del arte.

- Se reivindican estados cristalinos monohidratados de gaboxadol en las formas (I) y (II) y anhidros cristalinos de gaboxadol en las formas (I) y (II) que presentan las siguientes características:

Formas Monohidratadas cristalinas:

- a) Forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta un pico característico a $11,5^\circ$, y
- b) Forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta un pico a $25,2^\circ$. Y se caracteriza por cambios químicos en RMN ^{13}C en el estado sólido de 17,5; 40,3; 102,2; 158,5; 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

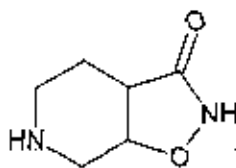
Formas Anhidratadas cristalinas:

- a) Forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta un pico característico a $12,8^\circ$, y
- b) Forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta unos picos característicos en las siguientes intensidades $16,0^\circ$; $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 es el primer documento técnico que hace referencia al compuesto gaboxadol como agente farmacológicamente activo, de la misma forma señalan la posibilidad de que el compuesto forme sales de adición y precisa su estructura molecular:



Anterioridad D2:

La publicación D2 presenta una revisión detallada en cuanto a las propiedades de estado de los hidratos farmacéuticos, su importancia y la forma como se debe proceder a estudiar sus propiedades, recurriendo a la utilización de un variado número de técnicas que permite dilucidar su comportamiento y actividad termodinámica.

Pero de la misma forma como señala la importancia del fenómeno también se indica que se trata de una propiedad de estado sólido de las moléculas, además indica que se debe determinar cómo se modifica la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, estabilidad física y estabilidad química para concluir que puedan llegar a presentar un comportamiento farmacéutico superior a la base.

Dicho documento presenta además un árbol de decisión en el que se precisan las técnicas que se deben aplicar para identificar inequívocamente un material hidratado.

Anterioridad D3:

La publicación D3 presenta un método de síntesis para la fabricación de derivados de isoxazolo[4,5-d]pirimidina y los resultados de algunas pruebas biológicas para determinar la actividad de los compuestos como moduladores de la actividad de GABA_A.

Anterioridad D4:

La publicación D4 presenta un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor GABA en el que se recurre a la administración del compuesto gaboxadol, dado su agonismo sobre el receptor y la posibilidad de que se pueda administrar en la forma de base libre o en la forma de sus sales de adición, así como en sus formas anhidras o hidratadas.

Diferencias Técnicas:

Con respecto a las publicaciones D1 a D4 las diferencias estriban en que allí no se mencionan los resultados de DRX en polvo y de RMN ¹³C para las formas anhidrato y monohidratadas cristalinas de gaboxadol.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud y el memorial de respuesta de 05/04/2010 el problema técnico estriba en que el uso de sales de adición de ácidos de gaboxadol tales como clorhidrato en la fabricación de formas de dosificación orales farmacéuticas como es el caso de los comprimidos ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales y el equipamiento.

La solución que plantea el señor memorialista consiste en el diseño de sustancias polimórficas monohidratadas y anhidratadas de gaboxadol en su forma de base libre en cuatro ordenamientos diferentes, tipo (I) y (II).

Y el efecto técnico descrito consiste en que el monohidrato de gaboxadol de la forma (II) resulta sustancialmente más estable termodinámicamente que el monohidrato de la forma (I), por lo que la forma (II) es la preferida para uso farmacéutico. Asimismo, el monohidrato de forma (II) presenta un perfil térmico más seguro, de acuerdo con

184
194

los estudios de descomposición química. (Ver folios 41 y 42 de la memoria descriptiva).

Al respecto es preciso señalar lo siguiente:

Las cláusulas independientes 1 y 5 definen la materia objeto de estudio en términos de propiedades fisicoquímicas del estado sólido de la molécula gaboxadol (THIP) cuando se encuentra en la forma monohidratada o anhidratada, propiedad que se manifiesta con la medición de los valores de DRX en polvo y con los datos de RMN ¹³C.

ver folio 64 de D1

Ahora bien, para esta Superintendencia es claro que de la estructura molecular del compuesto gaboxadol se tiene amplio conocimiento desde el año 79, fecha en la cual se publicó por primera vez un documento que señalaba la actividad farmacológica del mismo. Sin embargo, sobre su capacidad para formar monohidratos y anhidratos no se mencionó nada en la publicación D1.

ver folio 72

En la publicación D2 se indica la posibilidad de que los compuestos y excipientes farmacéuticos formen ordenamientos cristalinos en su forma hidratada, situación que modifica muchas de sus propiedades farmacocinéticas. Sin embargo, se indica claramente que la formación de estructuras polimórficas hidratadas es una propiedad de estado de las moléculas, es decir, inherente a la estructura molecular del compuesto y para lograr el estudio completo de las propiedades de los cristales hidratados se requiere aplicar un grupo de técnicas que permiten la identificación inequívoca de las formas hidratadas, tal es el caso de: IR, DSC/TGA, RMN de estado sólido, RMN en solución, análisis elemental, DRX, microscopía y perfil RH.

Así, al estudiar este aspecto de la memoria descriptiva de la solicitud se concluye que no existe sustento técnico en cuanto al estudio de las estructuras polimórficas hidratadas o de los anhidratos de gaboxadol y del efecto técnico atribuido, ya que los ejemplos que ilustran la invención hacen referencia exclusiva a los procedimientos para la obtención de las formas polimórficas pero no señalan nada en cuanto a que se superen los problemas de corrosión ocasionados por la sal clorhidrato de gaboxadol, tal y como ahora lo plantea el señor memorialista en la respuesta allegada a esta Superintendencia (ver folio 112 Memorial de fecha 05/04/2010).

De esta manera, a partir de los valores de intensidad de los haces difractados medidos por la técnica de DRX en polvo, como con los datos de RMN ¹³C aportados por el solicitante, lo que se presenta es la identificación de propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol derivadas de su capacidad para permanecer en un ordenamiento cristalino cuando incorpora moléculas de agua dentro de su estructura sólida en proporciones estequiométricas, o, como cuando permanece en forma anhidra y cristaliza en un ordenamiento determinado dando origen a una estructura de unidad de celda particular y un hábito cristalino específico. Por lo que en virtud del contenido del pliego reivindicatorio y de la memoria descriptiva que lo acompaña esta Dependencia concluye que no existe un verdadero salto cualitativo en la regla técnica entorno al develamiento de los nuevos estados cristalinos de la molécula gaboxadol en su forma de base libre monohidratada o anhidratada, puesto que los cuatro polimorfos develados no se derivan de una nueva estructura molecular, sino del estudio de propiedades intrínsecas del estado sólido de una molécula existente en el estado del arte, frente a la cual no se ilustra un verdadero efecto técnico sorprendente e inesperado para una persona versada en ciencias farmacéuticas.

Por otra parte, en cuanto a los procedimientos de síntesis para la obtención de las formas monohidratadas (cláusulas 7 y 8) es preciso señalar que el mismo

185
documento **D2** *ver folio 73 de D2* señala que para la obtención de hidratos siempre se requerirá someter la sustancia al contacto con agua mediante un proceso de cristalización, liofilización, granulación húmeda, entre otros, por lo que para una persona versada en ciencias farmacéuticas resultaría obvio recurrir a la disolución del fármaco gaboxadol en agua y añadir un regulador de pH con el fin de obtener por cristalización el ordenamiento de interés, máxime si se tiene en cuenta del amplio conocimiento que se tiene en torno a los métodos de síntesis para su fabricación, tal y como lo documenta la publicación **D3** *ver folios 4 y 7 de D3* en la que se utilizan solventes para recrystalizar análogos estructurales de gaboxadol (THIP).

Por otra parte, el documento **D4** *ver folio 137 de D4 y 138* de manera independiente señala con precisión la posibilidad de que un modulador del receptor GABA como gaboxadol permanezca en sus formas anhidras o hidratadas o en la forma de base libre o sus sales, por lo que tampoco se puede considerar inventivo el hecho de reportar estas formas para la molécula, cuando el estado del arte ya contemplaba esta posibilidad y con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud en estudio.

Y dado que no existe evidencia técnica que sustente las ventajas atribuidas y el efecto técnico conseguido con la fabricación de monohidratos y anhidratos de gaboxadol ya que el capítulo descriptivo sólo menciona el efecto técnico que se desea conseguir sin ilustrar la forma como resuelve el problema técnico específico derivado del uso del activo para la fabricación de comprimidos y de su afectación a los equipos empleados, esta dependencia encuentra que la materia objeto de estudio carece de altura inventiva y no presenta una verdadera sustentación del efecto técnico conseguido con el develamiento de los ordenamientos cristalinos.

Adicionalmente, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica se encontraba en capacidad de anticipar el comportamiento polimórfico de la molécula en sus estados anhidros e hidratados con fundamento en la información que divulga la publicación **D3** en la que se refiere la posibilidad de obtener mediante técnicas de recrystalización ordenamientos cristalinos de derivados de gaboxadol, o con fundamento en la publicación **D4** en la que se establece la existencia de las citada forma de base libre de gaboxadol y la posibilidad de que forme sales, así como sus estados anhidros e hidratados.

Por las razones anteriormente expuestas esta Superintendencia considera que la materia no cumple las disposiciones normativas del artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: **1 a 12** (folios: 164 y 165)

Bogotá, D.C., 22/11/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3797

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044