

Clarke, Modet & Co

COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-095106-00005-0000

Fecha: 2010/04/23 15:00/78 Exp: 2020 DIR NULVASON
Dir: 11 PAIS RELEVII Lvc: 578 PASL NACIONAL
Act: 444 RESPUESTA REGISTRO 14/04/28

P-816

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **06-095.106**

Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, domiciliada Parma, Italia solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1427 notificado por fijación en lista el 5 de febrero de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 237, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nueva memoria descriptiva y nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la descripción

En la antigua página 2 entre las líneas 3 y 4 se introdujeron los documentos relevantes del estado del arte que no habían sido citados por el solicitante. Sobre el particular, es necesario señalar que dicha información no incluye ningún tipo de interpretación, aclaración o comentario del solicitante en relación con la invención descrita.

1.2 En el capítulo reivindicatorio

1.2.1 Se renumeraron las antiguas reivindicaciones 6 y 7 de proceso como las nuevas cláusulas 1 y 2, respectivamente y se modificó su dependencia de tal forma que la nueva cláusula 1 sea independiente.

1.2.2 Las nuevas reivindicaciones 3 y 5 corresponden a las antiguas reivindicaciones 4 y 2 respectivamente y las nuevas cláusulas 4 y 6 son

84 ~~87~~

limitaciones de las nuevas reivindicaciones 3 y 5 y tienen su debido sustento en la página 9, segundo párrafo de la descripción.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se dan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No.237.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud tiene menos de 15 reivindicaciones y fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico que: "Como lo indica el capítulo descriptivo de la solicitud, D1 describe el monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1 R)-1-hidroxi-2-[(1 R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1 H)-quinolinona (CHF 4226) y su proceso de obtención mediante cristalización. El ejemplo 4 de D1 (páginas 28 a 32) describe el proceso de cristalización de este compuesto utilizando como solventes agua, etanol y éter isopropílico.

El compuesto de la solicitud solo se diferencia del divulgado en D1 en su patrón de difracción de rayos X el cual se puede considerar diferente al de la forma cristalina descrita en D1 debido a la ausencia de datos y gráficas de dicho patrón en la anterioridad.

Esta diferencia no le otorga al compuesto reivindicado un efecto técnico inesperado o sorprendente, puesto que mantiene la misma actividad farmacológica divulgada y porque la descripción no demuestra que el compuesto de la invención solucione algún problema técnico asociado a las propiedades fisicoquímicas del compuesto (solubilidad, estabilidad) que presente ventajas con respecto a la forma cristalina conocida del compuesto reivindicado.

El documento D2 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos ya que la variedad de formas cristalinas de un compuesto le permiten al técnico medio ajustar propiedades como la solubilidad y estabilidad de acuerdo a su necesidad y/o interés.

Así, vemos que el compuesto reivindicado y su proceso de obtención mediante cristalización con etanol, agua y éter isopropílico ya estaba sugerido en D1 y que para el técnico medio es evidente deducir, de acuerdo a las enseñanzas de D2, que el llevar a cabo un proceso de cristalización del monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona utilizando los mismos solventes, conducirá a la formación de la forma cristalina reivindicada.

Además, la solicitud solo presenta datos referentes a la caracterización del compuesto y no presenta información donde se pueda reconocer que el compuesto reivindicado posee propiedades que no son alcanzadas por la forma cristalina del compuesto descrita en el estado de la técnica.

Cabe resaltar que el simple hallazgo y existencia de diversas formas cristalinas de un compuesto no se puede considerar por parte del técnico medio como algo inesperado o sorprendente, ya que la obtención de cristales es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico. Así mismo los procedimientos para la obtención de las diferentes formas cristalinas de un compuesto son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente

usuales para cualquier persona versada en este campo técnico, razón por la cual no le se puede reconocer actividad inventiva a la invención de la presente solicitud."

En relación con estos argumentos nos permitimos decir que el compuesto obtenido mediante el proceso de la nueva reivindicación 1 es totalmente distinto y por consiguiente es inventivo sobre el compuesto revelado en D1 por las siguientes razones:

✓ Aunque el proceso de la presente invención comprenda los mismos solventes de cristalización, es decir, una mezcla de etanol-agua agregada con diisopropyl eter, en D1 no existe ninguna enseñanza o sugerencia en cuanto al hecho de cómo realizar el proceso de cristalización ahora reclamado. En este sentido, es importante señalar que el solicitante ha encontrado unas condiciones particulares de cristalización y recrystalización, las cuales permiten obtener el compuesto en su forma cristalina pura con características adecuadas para utilizar el compuesto aquí obtenido, en la preparación de composiciones farmacéuticas para la inhalación como así se expone en la nueva página 6, entre las líneas 15 a 20 de la descripción donde se indica que:

"El proceso de recrystalización de acuerdo a la invención permite obtener una eliminación efectiva de las impurezas hasta niveles iguales o menores a 0,5%, preferiblemente 0,2%, más preferiblemente 0,1% de manera de obtener el producto en forma cristalina pura, acompañado de características apropiadas para usarlo en preparaciones de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados."

✓ El punto de fusión del compuesto como es revelado en la anterioridad D1 es de 170 a 171,5 °C, el cual es un rango que se encuentra fuera del intervalo del punto de fusión del compuesto de la solicitud en estudio (180-200°C, preferiblemente de 185-195°C, más de preferencia de 190 a 195°C con descomposición. Por lo tanto, se entiende que los dos compuestos son diferentes pues tienen puntos de fusión distintos.

Otra evidencia de la altura inventiva del compuesto obtenido mediante el proceso inventivo de la solicitud, es los patrones de difracción de rayos X (XRD) del compuesto de la invención, como se puede apreciar en la figura 1 y en la tabla de la nueva página 10 de la memoria descriptiva que muestran cómo las características son distintas y no susceptibles de derivación evidente a partir de la técnica anterior pues se puede ver que el compuesto correspondiente en D1 y cristalizado con la misma mezcla de solventes pero con diferentes condiciones, es decir, concentrando la solución del producto crudo a volúmenes más bajos, y en particular hasta un volumen más bajo que 1/3 de su volumen inicial y agregando isopropileter más rápidamente, tiene

características diferentes a aquellas del compuesto obtenido mediante el proceso de la presente invención.

En este sentido, dirigimos la atención del señor examinador al patrón de rayos X (XRD) mostrado en la figura y los picos representados en la siguiente tabla:

Picos principales del patrón de XRD del compuesto como se reporta en D1, cristalizado con la misma mezcla de solvente pero con condiciones diferentes a las de la solicitud en estudio		
Ángulo [$^{\circ}$ /2 θ]	Intens. [%]	Rel.
13,4	71,6	
17,8	47,2	
18,6	65,7	
19,1	35,4	
20,3	29,2	
20,7	40,6	
21,2	70,8	
21,7	100,0	
22,7	44,7	
23,1	66,8	
24,5	68,4	
26,3	37,7	
28,0	37,1	

Picos principales del patrón de XRD del compuesto de la solicitud en estudio (memoria descriptiva página 10)		
Ángulo [$^{\circ}$ /2 θ]	Intens. [%]	Rel.
12,3	21,0	
13,6	54,2	
16,4	64,9	
18,0	37,5	
18,4	44,5	
19,3	50,1	
21,4	55,8	
21,9	100,0	
22,9	35,6	
23,6	36,9	
24,3	88,4	
25,0	21,4	
26,7	32,5	
28,6	22,6	
29,5	30,5	
29,9	14,8	
34,0	20,4	

De esta comparación, el señor examinador puede corroborar que los dos patrones son muy diferentes. Más aún, el patrón de XRD del compuesto de la presente invención tienen picos mucho más claramente definidos a diferentes grados/2 θ , elevándose desde un ruido de fondo más bajo, lo cual se encuentra de acuerdo con la presencia de un compuesto diferente en un porcentaje más bajo del estado amorfo.

87 90

Sobre este particular, nos permitimos anexar una copia del patrón de difracción de rayos X (XRD) del compuesto como se revela en D1, cristalizado con la misma mezcla de solventes pero con condiciones distintas a las de la solicitud en estudio, es decir, concentrando la solución del producto crudo hasta volúmenes más pequeños, y en particular hasta un volumen más pequeño que 1/3 de su volumen inicial y agregando isopropil eter más rápidamente y la tabla que se presentó anteriormente.

En resumen, el proceso de cristalización reclamado en la presente solicitud, no habría sido posible de derivación evidente a partir de lo enseñado en D1 ni siquiera combinando dichas enseñanzas con lo mostrado en D2 (Remington farmacia), pues ninguno de estos documentos le sugiere a una persona medianamente versada en la materia técnica las condiciones particulares para realizar el proceso de cristalización, principalmente en lo concerniente a la evaporación de la mezcla de solventes y a la velocidad de adición del isopropileter.

Es más, si bien es cierto que la persona medianamente versada en la materia sabe que pueden existir diversas formas cristalinas para compuestos determinados, también es cierto que dicha persona no puede predecir cuál de las formas es la que va a resultar al someter el producto amorfo a condiciones diferentes de cristalización. De hecho, la inventiva o creatividad en este tipo de invenciones radica en la pericia y la innovación que haga el investigador en las condiciones para cristalizar un compuesto.

En relación con lo anterior, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que el concepto de cristalización y recristalización es bastante conocido por aquellos versados en la materia, lo que no es conocido ni predecible es establecer las condiciones que hacen que el compuesto llegue al estado sólido de la forma identificada en la presente solicitud.

En ese orden de ideas, se hace muy necesario y pertinente dirigir la atención de ese despacho a la **Sentencia del 13 de agosto de 2009** para el expediente número 20003-00256 proferida por el Consejo de Estado en la Sala de lo contencioso administrativo sección primera, principalmente a las páginas 24 a 31, donde se transcriben los apartes relevantes de la declaración del doctor José Antonio Henao Martínez en cuanto a la obtención de sales cristalinas de atorvastatina.

En efecto, en dichos apartes se resalta el hecho de que "...la obtención de una forma cristalina es algo bastante difícil, su grado de dificultad radica en que no se tiene certeza de si un compuesto en particular puede cristalizar o no, es importante cuando se inicia con el proceso de cristalización de una nueva forma cristalina establecer un conjunto de

condiciones para ciertas variables las cuales permitan o favorezcan el proceso de cristalización."¹

Basándonos en lo anterior, es claro que el nivel inventivo en esta clase de invenciones, radica en el establecimiento del conjunto de condiciones para las variables que permitan el proceso de cristalización por parte del inventor. Es más, resulta claro también que se requiere un gran esfuerzo por dicha persona para obtener una nueva forma. No en vano, en la sentencia antes mencionada también se establece que: "...aún para un químico la obtención de una nueva forma cristalina es algo difícil,[...] el químico debe establecer las mejores condiciones de una serie de variables para que esa nueva forma cristalina llegue al estado sólido, por supuesto en forma ordenada; es importante también aquí resaltar que estas condiciones de esta nueva forma cristalina son **diferentes siempre a las condiciones establecidas para cristalizar otras formas cristalinas** del mismo compuesto químico."² (El resaltado es nuestro).

También es claro entonces que, no basta con que se conozca en el estado del arte el concepto general de cristalización y recristalización, toda vez que lo importante radica en la pericia del inventor en el establecimiento de las condiciones específicas para cristalizar una polimorfo determinado ya que siempre serán distintas a las condiciones ya encontradas para otras formas. De esto también se colige que el procedimiento para dicha obtención de formas cristalinas **no puede ser estandarizado**.

En este sentido, la declaración del testigo es clara en afirmar que: "...en el proceso de obtención de una nueva forma cristalina por primera vez no se sigue un procedimiento estándar similar a una receta, ya he mencionado que anteriormente para la obtención de esas condiciones que le favorezcan se requiere nuevos procedimientos, y juega un papel importante en la obtención de estas condiciones el investigador, él es la persona encargada de dar tanto las condiciones como el ambiente en el cual se van a ordenar esas moléculas al llegar al estado sólido."³ Por consiguiente, debe quedar claro que resulta irrelevante pensar que porque en un documento se dice que se cristaliza un compuesto y se mencionen **los solventes** en los cuales se realizó dicho proceso, se puede generalizar y estandarizar dicho proceso para volverlo un protocolo rutinario para todas las otras formas cristalinas que se puedan obtener de un compuesto a posteriori.

En efecto, el hecho de que se deban establecer las condiciones para cada nueva forma cristalina que se va a obtener por primera vez, no constituye un proceso rutinario en sí. Sobre este particular, el testigo experto también es claro en afirmar que: "...la obtención de una nueva forma cristalina no se puede considerar como un acto rutinario, juega un papel importante **la creatividad del**

¹ Sentencia del 13 de agosto de 2009 para el expediente número 20003-00256 proferida por el Consejo de Estado en la Sala de lo contencioso administrativo sección primera. Página 25, quinto párrafo.

² Op cit, página 25, sexto párrafo.

³ Op cit, página 25 último párrafo y página 26 segunda línea.

investigador, es él quien tiene que establecer las mejores condiciones de esas variables para la obtención de esa nueva forma cristalina. Por lo tanto, para la obtención de diferentes formas cristalinas se requiere diferentes condiciones, las cuales son dadas o impuestas por el investigador.⁴ (El resultado es nuestro)

Así las cosas, se puede concluir que la forma cristalina de la presente invención es el producto de la actividad creativa del inventor quien mediante una serie de condiciones establecidas por él, logra que las moléculas del ingrediente activo lleguen al estado sólido en una forma ordenada jamás antes vista o reportada.

Respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de los años de 1985 y 1987, respectivamente, atentamente nos permitimos manifestar que estos documentos tienen más de veinte años y resultan ser irrelevantes a la hora de juzgar la altura inventiva de la solicitud en estudio.

En este sentido, respetuosamente dirigimos la atención de ese despacho a la Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, Ginebra, del año 1982, principalmente al párrafo 119, del cual nos permitimos anexar una copia informal, en donde se pone de manifiesto que: "Por lo que toca a la literatura distinta de las patentes, formada esencialmente por revistas científicas y técnicas, la lista preparada para definir el mínimo del PCT (véase el N° 27/1980 de la Gaceta del PCT) constituye una base de selección válida y generalmente suficiente. Debe señalarse además que la importancia de esa documentación varía mucho de un sector a otro y que, por otra parte, disminuye rápidamente con su antigüedad; así parece que los últimos cinco años serían suficientes en general como respaldo de una buena documentación de patentes". (El resaltado es nuestro).

De lo anterior, se puede deducir que literatura distinta a la relacionada con las patentes pierde su importancia y relevancia como anterioridades que afecten los requisitos de patentabilidad de una solicitud en estudio a medida que aumenta su antigüedad. En el presente caso, resulta entonces claro que el documento citado por ese despacho como D2, de más de 20 años de publicación, resulta ser irrelevante a la hora de juzgar la altura inventiva del desarrollo realizado en la solicitud en estudio, pues es tan antiguo que una persona medianamente versada en la materia que deseara solucionar un problema actual, no buscaría información relevante en documentos que has sido publicados hace más de 20 años.

Por consiguiente, resulta claro que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicación industrial a la luz de lo establecido en la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

⁴ Op cit, página 26, cuarto párrafo.

✓

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*" y "*(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*", respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,

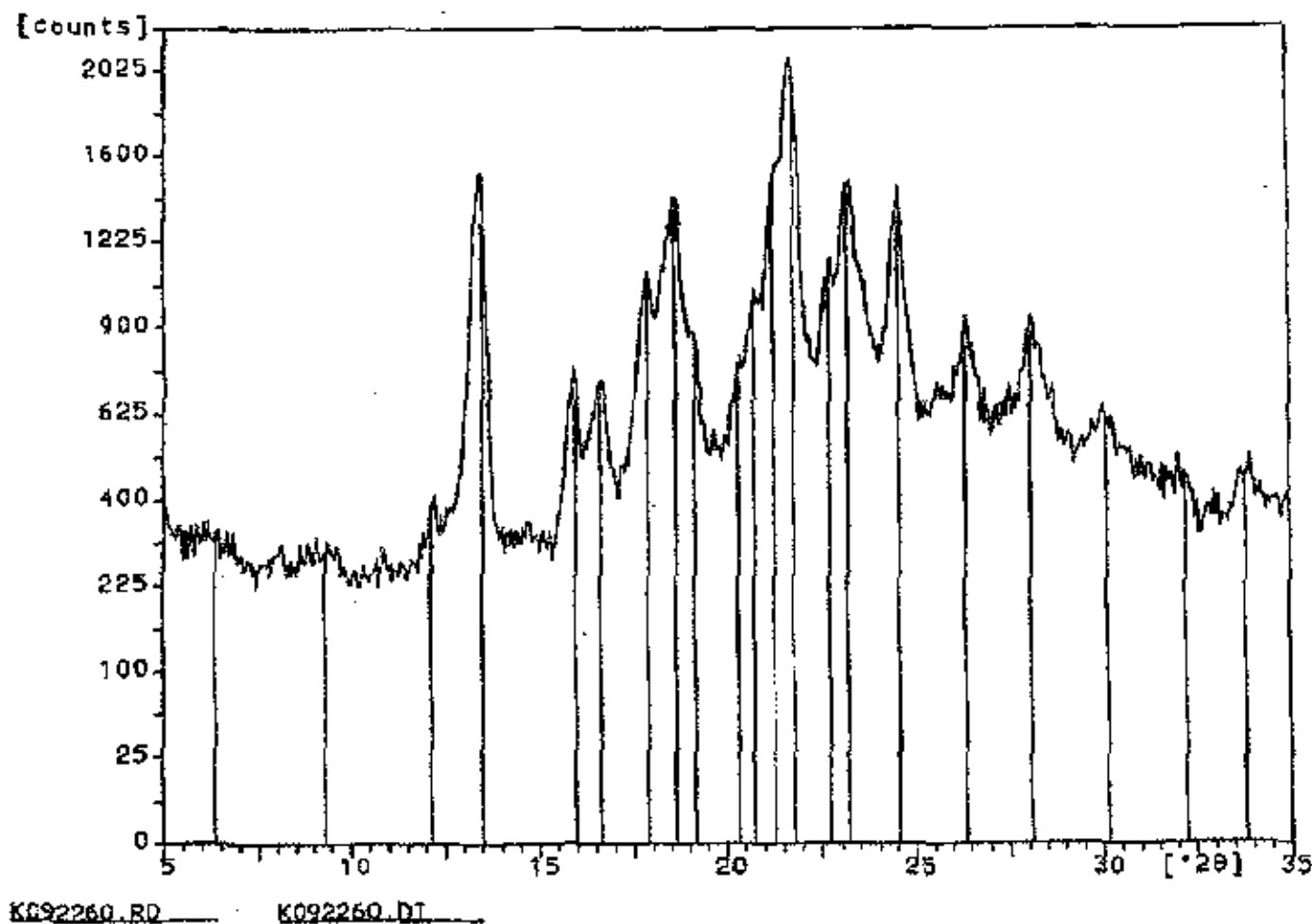


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
NEA



ANEXO 1

Copia del patrón de difracción de rayos X (XRD) del compuesto como se revela en D1, cristalizado con la misma mezcla de solventes pero con condiciones distintas a las de la solicitud en estudio, es decir, concentrando la solución del producto crudo hasta volúmenes más pequeños, y en particular hasta un volumen más pequeño que $1/3$ de su volumen inicial y agregando isopropil eter más rápidamente y la tabla que se presentó anteriormente.



patrón de difracción de rayos X (XRD) del compuesto como se revela en D1, cristalizado con la misma mezcla de solventes pero con condiciones distintas a las de la solicitud en estudio, es decir, concentrando la solución del producto crudo hasta volúmenes más pequeños, y en particular hasta un volumen más pequeño que 1/3 de su volumen inicial y agregando isopropil eter más rápidamente

Angle [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
13.4	71.6
17.8	47.2
18.6	65.7
19.1	35.4
20.3	29.2
20.7	40.6
21.2	70.8
21.7	100.0
22.7	44.7
23.1	66.8
24.5	68.4
26.3	37.7
28.0	37.1

Picos principales del patrón de XRD del compuesto reportado en D1, cristalizado con la misma mezcla de solvente pero con diferentes condiciones a las reclamadas en la presente invención

la que toca al período que debe abarcarse, la documentación mínima parte de 1920; esto constituye un límite razonable salvo, tal vez, algunos sectores técnicos cuyo desarrollo es más antiguo, como la relojería.

Es posible ahorrarse considerablemente la documentación de patentes cuando en ella únicamente un miembro de cada familia, es decir, una sola solicitud que represente las solicitudes presentadas en diferentes países respecto de una misma invención; por ejemplo, se podrá escoger la que se haya publicado en primer término, o la que se haya publicado en el idioma más conocido por los examinadores. Con este sistema, sin embargo, es indispensable tener los medios que permitan localizar fácilmente los demás miembros, cuando sea necesario o simplemente útil.

Por lo que toca a la literatura distinta de las patentes, formada esencialmente por revistas científicas y técnicas, la lista preparada para definir el mínimo del PCT (véase el N° 27/1980 de la Gaceta del PCT) constituye una base de selección válida y generalmente suficiente. Debe señalarse además que la importancia de esa documentación varía mucho de un sector a otro y que, por otra parte, disminuye rápidamente con su antigüedad; así, parece que los últimos cinco años serían suficientes en general como respaldo de una buena documentación de patentes.

120. La organización de la documentación es decisiva para la calidad de la búsqueda. Esta basada en un sistema de clasificación de las patentes, como la IPC (véase el párrafo 277). Además, resulta útil establecer un sistema interno de subdivisión más detallado en la clasificación, a fin de poder seguir sin demora la evolución de los sectores más activos.

121. Para una oficina o un centro regional que deba constituir su documentación de búsqueda partiendo de cero, cabe contemplar tres posibles soluciones. Con la primera solución, los futuros examinadores de búsqueda van construyendo ellos mismos su instrumento de trabajo, clasificando o reclasificando las series de documentos. Esta solución exige tanto tiempo y trabajo que no puede aplicarse al conjunto de la documentación; en cambio, es insustituible desde el punto de vista de la formación de los examinadores; es preciso, por lo tanto, utilizarla para una parte de los documentos, preferentemente los documentos nacionales o regionales.

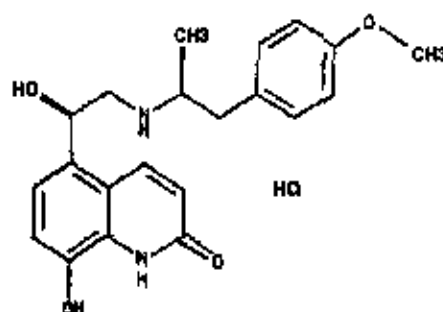
122. La segunda solución consiste en clasificar los documentos con ayuda de listas como las que proporcionan el sistema CAPRI, del Centro Internacional de Documentación de Patentes (INPADOC), de Viena. Estas listas, resultantes de la colaboración entre la Oficina de Patentes Alemana y la Oficina de Patentes de Austria, así como de la Oficina Europea de Patentes, bajo el patrocinio de la OMPI, indican tanto el conjunto de los documentos que contiene determinada unidad de clasificación de la IPC (véase el párrafo 277) como la clasificación que debe asignarse a cada documento de una serie. La formación de una documentación clasificada para la búsqueda se convierte así en una labor esencialmente administrativa que, por otra parte, puede realizarse en gran medida con ayuda de ordenador.

123. Por último, existe una tercera solución consistente en reproducir una documentación ya existente y probada. Se trata de la solución más costosa desde el punto de vista de su adquisición, pero la más segura y que ocasiona menos trabajo. Tiene además la ventaja exclusiva de que puede aplicarse igualmente a la actualización permanente de la documentación así creada; basta con suscribirse para recibir periódicamente la documentación que se agregue a la inicial.

124. Estas tres soluciones son todas de tipo clásico, puesto que desembocan en una documentación en soporte de papel. A mediano y largo plazo es posible y necesario prever soluciones basadas en la informática, en las que se utilicen los bancos de datos que pueden obtenerse en todo el mundo. Tal cosa requiere, desde luego, el equipo y los enlaces adecuados así como un personal capacitado para su empleo. Por el momento, los sistemas existentes no permiten abarcar toda la documentación técnica (y están lejos de ello). Se trata más bien de un mosaico de sistemas sectoriales en que la documentación de patentes no ocupa todavía el lugar que le corresponde. Cabe decir en la actualidad, pues, que se trata de un complemento de la búsqueda clásica, que tiene ya considerable utilidad y ofrece enormes perspectivas pero no se encuentra suficientemente desarrollado para sustituirla.

MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACIÓN

- 5 La presente invención se relaciona con el monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[[(1R)-1-hidroxi-2-[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I)



- 10 en su forma cristalina. La invención también esta relacionada con el proceso para el aislamiento mediante cristalización del compuesto (I) y su uso para la preparación de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados.

Antecedentes de la invención.

- 15 El monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona, de la patente Europea n. EP 0 147 719, es un conocido broncodilatador dada su potente acción estimuladora sobre el receptor beta-2-adrenérgico.
- 20 El compuesto, que también ha sido definido como clórhidrato de 8-hidroxi-5-[[(1R)-1-hidroxi-2-[N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino]etil]carboestirilo e identificado como TA 2005, ha sido posteriormente desarrollado por el solicitante bajo el código experimental CHF 4226.
- 25 La patente JP 09-309830 revela el uso de TA 2005 o sales del mismo para la prevención o tratamiento de estados inflamatorios (eosinofilia, alergia, asma, dermatitis, rinitis, etc). El producto puede estar en la forma de

preparaciones tópicas, inhalantes, preparaciones transdérmicas o pernasales.

El documento 6, 030,604 reporta formulaciones en polvo para inhalación que pueden comprender diferentes clases de ingredientes activos, entre los cuales generalmente se cita TA2005.

Kikkawa H y colaboradores en Japan J. Pharmacol 57, 175-185, 1991; Voss HP y colaboradores en Eur J. Pharmacol -Mot Pharmacol Sect 227, 403-409; Izeboud Ca y colaboradores en Naunyn-Schmiedeberg's archy Pharmacol 362 (2), 184-189, 2000, describen los efectos farmacológicos in vitro de TA 2005. En particular, el último describe las diferencias entre la actividad farmacológica de dos formas esteroisómeras de TA2005: la forma (R,R), también conocida como TA 2005 y la forma (S,S).

J. Pharmacol 144, 422-429, 2005 describe la interacción positiva de la instilación traqueal de CHF 4226.01 (TA 2005) y budesonida en el control de la broncoconstricción inducida por acetaldehído en cerdos de guinea.

El documento WO2005/013945 reporta composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más esteroides y un agonista beta-2 de fórmula correspondiente a TA 2005, diastereoisómeros, mezclas de diastereoisómeros o racematos de los mismos.

Estado de la técnica

El proceso para la preparación de TA 2005 se describe en EP 0 147 719, Ejemplo 4. En particular, el proceso para el aislamiento del producto sin purificar se informa en el paso (3-a), donde los materiales insolubles obtenidos luego de la hidrogenación catalítica de 3,5g de clorhidrato de 8-benciloxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-[N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil) amino]etil)carboestirilo en tetrahidrofurano (100ml) y agua (10ml) se recogieron mediante filtración y se lavaron con solución acuosa de etanol al 10%. Se combinaron el filtrado y los lavados, y la solución combinada se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se cristalizó con

una mezcla de etanol, agua e isopropil éter, y el precipitado cristalino se recogió mediante filtración. Se obtuvieron 2,38g de clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino]etil]carboestirilo, en forma de cristales incoloros.

5

El rendimiento fue del 83% y el producto final mostró las siguientes características:

punto de fusión : 170,0-171,5°C (descomposición)

$[\alpha]_D^{22}$ - 64,40° (c= 1,00, metanol)

10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ (cm.⁻¹): 3300 (ancho), 1640, 1610, 1600.

Objeto de la Invención

La invención se relaciona con el monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona en forma cristalina, que tiene las características apropiadas para la preparación
15 de composiciones farmacéuticas para inhalación, en combinación con vehículos apropiados.

El compuesto se identificará también de aquí en adelante con la abreviatura CHF 4226.

20

El compuesto de la invención se administra preferentemente mediante inhalación.

Las formulaciones para inhalación donde el compuesto activo esta en forma
25 sólida incluyen composiciones de polvo seco que se administran mediante un inhalador de polvo seco (DPI), con composiciones del aerosol que incluyen una suspensión de finas partículas de droga en un gas propelente, que se administran por un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI), y composiciones de aerosol en forma de suspensiones acuosas que se
30 administran mediante un nebulizador.

La eficacia de esta ruta de administración puede estar limitada por el problema de producir dosificaciones apropiadas y consistentes que sean aprovechables por los pulmones.

12

Uno de los detalles más importantes es asegurar una distribución uniforme del compuesto activo en la formulación, particularmente cuando este es altamente potente y debe ser dado en bajas dosis.

5

Más aún, el compuesto sólido en la composición debe ser tan puro como sea posible y dotado de la estabilidad química y física requeridas.

10

En las composiciones para inhalación, el compuesto activo debe estar en forma de partículas finamente divididas de un tamaño de partícula controlado que no exceda los aproximadamente 5µm, de manera de conseguir el máximo de penetración en los pulmones.

15

Dichas partículas se hacen convencionalmente mediante técnicas como la micronización o molienda.

20

Por lo tanto, el compuesto activo debe ser estable durante el proceso de micronización y las partículas deben poseer un grado de cristalinidad adecuado de manera de ser lo suficientemente estables para el uso farmacéutico.

25

El objetivo de la presente invención es entonces proveer monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1 R)-1-hidroxi-2-[(1 R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona cristalino estable.

30

Otro objetivo de la invención es suministrar un proceso para la preparación del compuesto con un grado de cristalinidad adecuado.

Como se vio en los antecedentes, luego de recolectar el producto sin purificar y de los lavados con solución acuosa de etanol al 10%, se combinaron el filtrado y los lavados y la solución combinada se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente.

Ahora se ha descubierto que en el proceso de aislamiento del producto

10

crudo, cuando la solución se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente, el volumen hasta el cual se reduce la solución es crítico. Además se ha encontrado que la solución se debe concentrar a un volumen igual o mayor que 1/3 de su volumen original. Más aún, el isopropil éter se debe agregar a la solución concentrada de manera lenta, en no menos de 5 minutos a una temperatura mayor de 30°C.

Las condiciones nombradas arriba permiten obtener una mezcla final de solvente homogénea y un crecimiento cristalino regular.

De hecho, se ha encontrado que si el volumen del concentrado de producto sin purificar es demasiado bajo, en particular menor que 1/3 del volumen inicial, y que si el agregado de isopropil éter se efectúa demasiado rápidamente, por ejemplo en menos de 5 minutos, el compuesto sin purificar altamente concentrado precipita rápidamente, se forman suspensiones gruesas que no filtran, el producto incorpora altos niveles de aguas madres consistentes en solventes e impurezas y se hace difícil de aislar. Más aún, cuando se aísla y se seca, el mismo incluye una cantidad significativa de impurezas.

Además, el producto contiene una cantidad elevada de material amorfo y, como se resalta antes, las partículas de estructura amorfa pueden causar varios problemas si se incluyen en formulaciones de inhalación: de hecho este tipo de partículas son extremadamente cohesivas, tienden a apilarse y tienden a absorber humedad ambiente en su superficie a medida que pasa el tiempo.

Por lo tanto, existe la necesidad de un producto en una forma cristalina sustancialmente pura.

La presente invención suministra CHF 4226 en forma cristalina y un proceso para su preparación.

Con el objetivo de preparar producto cristalino de la invención,

1A

monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona que se ha obtenido por ejemplo de acuerdo al método descrito en EP 0 147 719, el mismo se disuelve en un solvente apropiado.

5

Un solvente apropiado es un solvente prático, como el etanol, isopropanol y sus mezclas acuosas. El preferido es una mezcla etanol-agua.

10

La mezcla de solventes para recristalización más apropiada es una mezcla etanol-agua en una relación de entre 97:3 y 95:5 v/v. De manera ventajosa, se lleva a cabo un paso intermedio de destilación de la solución etanólica bajo presión reducida para sacar isopropil éter residual de la mezcla así como para mejorar el rendimiento.

15

El proceso de recristalización de acuerdo a la invención permite obtener una eliminación efectiva de las impurezas hasta niveles iguales o menores a 0,5%, preferiblemente 0,2%, más preferiblemente 0,1% de manera de obtener el producto en forma cristalina pura, acompañado de características apropiadas para usarlo en preparaciones de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados.

20

Descripción detallada de la invención

25

El método de EP 0 147 719 incluye la filtración de una suspensión acuosa de etanol obtenida luego de la hidrogenación catalítica de clorhidrato de 8-benciloxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil) amino]etil]carboestirilo, para separar el catalizador y el lavado con etanol. De acuerdo a la presente invención, la solución obtenida luego de la filtración se concentra bajo presión reducida, preferiblemente comprendida entre 200 y 400 mbar (20-40 KPa) y a una temperatura entre 30°C y 55°C, preferiblemente a 45-50°C, a un volumen comprendido entre 1/2 y 1/3 del volumen inicial. El diisopropil éter se agrega lentamente a la solución tibia con agitación. El agregado de diisopropil éter se lleva a cabo en al menos 5 minutos, preferiblemente en 20-30 minutos.

30

Luego se enfría la mezcla bajo agitación a una temperatura de entre 0°C y 10°C durante entre 1 y 2 horas, y el sólido se aísla y lava con etanol.

El producto sin purificar húmedo se suspende en etanol, se calienta bajo
5 reflujo a 75-78°C, y se agrega agua lentamente hasta obtener una solución
cristalina. La solución se filtra y el filtro se lava con etanol. La solución tibia
se concentra, bajo agitación, bajo presión reducida, a 45-50°C, hasta entre
aproximadamente 1/2 y 1/3 de su volumen original. El producto comienza a
cristalizar desde la solución, dando origen a una suspensión. La suspensión
10 se enfría lentamente y se mantiene a una temperatura entre 0 y 10°C,
preferiblemente entre 0 y 5°C, durante entre al menos 1 hora y hasta 20
horas o más, bajo agitación. Se recupera el sólido mediante filtración, se
lava con etanol y finalmente se seca de alguna manera convencional, por
ejemplo mediante secado al aire, secado bajo presión reducida, o secado
15 en presencia de un gas inerte estéril para obtener el compuesto cristalino.

Se estudió el monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-
metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona que se obtiene usando
20 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), el ángulo de rotación específico
[α]_D²⁰, la pureza enantiomérica mediante electroforesis capilar zonal y
mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC), la cantidad de
impurezas totales mediante HPLC y el patrón de difracción de rayos X
(XRD).

25 El monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-
1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de la presente invención se
encuentra entonces caracterizado por:

un rango de fusión de 180-200°C (con descomposición) y preferiblemente
30 185-195°C (con descomposición), determinado mediante DSC a una
velocidad de barrido de 10°C/min.

un ángulo de rotación específico [α]_D²⁰ (c = 1.00, metanol) de -68°;

una pureza enantiomérica mayor al 99%, preferiblemente mayor a 99.5%,
determinada mediante electroforesis capilar zonal y mediante HPLC;

21

niveles de impureza menores al 0,5%, preferiblemente menores al 0,2%, aún más preferiblemente menores a 0,1%, determinados por HPLC;

un patrón de difracción de rayos X idéntico o sustancialmente idéntico al presentado a continuación del ejemplo que sigue. Apropriadamente el

5 compuesto tiene entre otros uno o más de los siguientes picos XRD característicos : 12,2; 13,6; 16,3; 18,0; 18,2; 19,2; 21,4; 21,9; 22,8; 23,5; 24,2; 24,9; 26,6; 28,5; 29,4; 29,9; y $33,9 \pm 0,2$ grados 12 theta; un grado cristalino del compuesto cristalino, expresado como porcentaje en peso con respecto al peso total del compuesto, de al menos 90%, preferiblemente al
10 menos 93%, aún más preferiblemente al menos 95%, determinado de acuerdo a un método microcalorimétrico de desarrollo propio.

El ejemplo siguiente ilustra la presente invención.

15 EJEMPLO

**Cristalización de monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-
20 {[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino}etil]-2(1H)-quinolinona (CHF 4226 monoclórhidrato)**

La suspensión obtenida luego de la hidrogenación catalítica del clórhidrato
de 8-benciloxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[N-[(1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil]
amino]etil]carboestirilo (100g en 100ml de etanol y 100ml de agua) se filtró
sobre un almohadilla de Celite y se lavó con etanol (300ml). La solución
filtrada se concentró en una evaporador rotatorio (Temp. de baño = 55°C;
vacío -0,8 bar (0,8 MPa)) hasta que el volumen del residuo fue de
25 aproximadamente 600ml. Se agregó isopropil éter (560ml) a la solución tibia
(T= 45-50°C) durante 30 min. La suspensión se enfrió a 5-10°C y se agitó
durante 60 minutos, y luego se filtró en un filtro Buchner lavando el sólido
con etanol (200ml).

30 Se suspendió el monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino}etil]-2(1H)-quinolinona sin purificar húmedo (154,6g; correspondiente a 73g si se seca a 60°C bajo vacío) en etanol (580ml) y la mezcla se calentó a 78°C bajo reflujo; se agregó agua lentamente (25ml) hasta que la mezcla estuvo cristalina. La solución

22

caliente se filtró en un filtro Buchner, lavando con etanol (150ml). La solución filtrada se concentró bajo vacío (T baño = 55-65°C; vacío = 250-300 mbar (25KPa-30 KPa); T solución = 45-48°C), destilando aproximadamente 360ml de solvente. Se desconectó el vacío y se agregó etanol (390ml) a la suspensión residual, se agitó a 45°C hasta que se resuspendió la capa de producto de las paredes del reactor. La suspensión se enfrió hasta una temperatura menor a 5°C en 90 minutos, y luego se la mantuvo a 5°C durante 20 horas. La suspensión se filtró en un filtro Buchner, lavando con etanol (150ml). El sólido se secó bajo vacío a 60°C durante 24 horas, consiguiéndose 58,4g (80% de rendimiento de recristalización del monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona).

El producto tuvo las siguientes características:

- rango de fusión de 190-194°C (descomposición), determinado por DSC a una velocidad de barrido de 10°C/min.;
- ángulo de rotación específico $[\alpha]^{20}_D$ (c = 1,00, metanol) = -68,0°;
- una pureza enantiomérica mayor al 99,5%, determinada por electroforesis capilar zonal;
- total de impurezas: menos del 0,1%;
- el patrón de difracción de rayos X (XRD) se muestra en la Figura 1 y está representado por los siguientes picos mayoritarios:

Ángulo [$^{\circ}$ /2 θ]	Intens. Rel. [%]
12,3	21,0
13,6	54,2
16,4	64,9
18,0	37,5
18,4	44,5
19,3	50,1
21,4	55,8
21,9	100,0
22,9	35,6
23,6	36,9
24,3	88,4
25,0	21,4
26,7	32,5
28,6	22,6
29,5	30,5
29,9	14,8
34,0	20,4

Se determinó el grado de cristalinidad del compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo, de acuerdo con un método de calorimetría diferencial de barrido de desarrollo propio que usa el calor de fusión.

Dicho método es un método de DSC que hace un barrido a una velocidad de 130°C/min para evaluar el porcentaje de cristal en la muestra a través de la relación entre el ΔH (calor de fusión) de la muestra y el ΔH de una muestra de referencia 100% cristalina, determinados en el mismo rango de temperatura y en las mismas condiciones experimentales. La muestra de referencia 100% cristalina se obtuvo por suspensión en etanol, seguida de filtración, para eliminar la mayor parte de la parte amorfa soluble en etanol, y secado.

El método se aplicó a diferentes muestras del compuesto del Ejemplo como

24

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (I) caracterizado porque comprende cristalizar o re-cristalizar el compuesto (I) a partir de una mezcla de etanol-agua en una proporción de 97:3 a 95:5 agregado con diisopropileter, en donde la mezcla de etanol-agua es concentrada bajo presión reducida a una temperatura comprendida entre 30 y 55°C hasta obtener un volumen comprendido entre $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{2}$ del volumen inicial y la adición de diisopropyl éter es realizada en al menos 5 minutos.
2. Un proceso se acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado además porque comprende el paso de recristalización a partir de un solvente práctico que comprende etanol, isopropanol o sus mezclas acuosas.
3. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona obtenido mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -2 caracterizado porque tiene un grado cristalino expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del compuesto de al menos 93%.
4. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizado porque tiene un grado cristalino expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del compuesto de al menos 95%.
5. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-4 caracterizado porque tiene un rango de fusión de 185-195°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial.
6. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-

26

MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETILAMINO]ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACIÓN

5

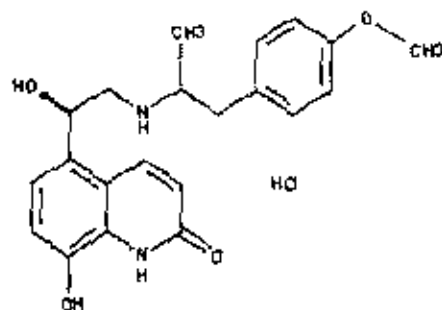
RESUMEN

Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1 R)-1 -hidroxi-2-[(1 R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I) en forma cristalina, provisto de características apropiadas para ser usado en la preparación de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados.

10

15

20



(I)

114 111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
✓ **DILIA RODRIGUEZ**

ASUNTO	Radicación	06-95106
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	№ 12063
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2005/003144</u>
Fecha de Presentación Internacional.	<u>24/03/2005</u>

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 22 a 32 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 111 y 112 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 EP 04007045.0 del 24/03/2004.

Respuesta del solicitante: Folios 86 a 113

2. Objeto de la invención

Título: MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETIL] AMINO]ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACIÓN.

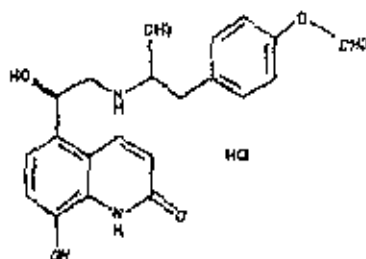
Objeto: La solicitud se relaciona con el Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I) en su forma cristalina y su proceso de obtención.

El problema planteado en la solicitud es proveer una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula (I) así como su proceso de obtención.

EXP 2006 095106

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil) -1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (CHF 4226) de fórmula (I) cristalino y su obtención mediante un proceso de cristalización.

Reivindicaciones 1 y 2: Un proceso para preparar Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil) -1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (I) que comprende cristalizar o recrystalizar el compuesto (I) a partir de una mezcla de etanol-agua en una proporción de 97:3 a 95:5 agregado con diisopropileter, en donde la mezcla de etanol-agua es concentrada bajo presión reducida a una temperatura entre 30 y 55 °C hasta obtener un volumen comprendido entre 1/2 y 1/3 del volumen inicial y la adición de diisopropileter es realizada en al menos 5 minutos.



(I)

Reivindicaciones 3 a 6: Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil) -1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I) caracterizado porque tiene un grado cristalino expresado como % en peso de al menos 95% y un rango de fusión entre 190-195°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 207/48 y A61K 31/47.

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 24/03/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0147719	NOVEL CARBOSTYRIL DERIVATIVE AND PROCESS FOR PREPARING SAME	10/07/1985
D2	Texto*	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON	1987

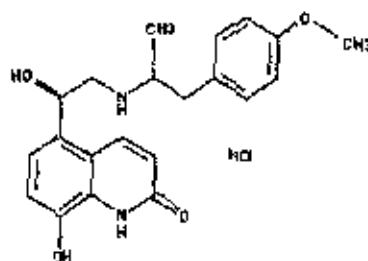
* Farmacia Práctica Remington Vol. 2. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912 a 1920).

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 reclama un proceso para preparar Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona que comprende cristalizar o recrystalizar el compuesto (I) a partir de una mezcla de etanol-agua y diisopropileter.



(I)

El documento D1 (ejemplo 4 página 31) describe un proceso de cristalización del Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona utilizando como solventes etanol, agua y éter isopropílico

La diferencia entre el proceso reivindicado y el divulgado en D1 son las proporciones de los solventes y el tiempo de adición del diisopropileter. El efecto dado por esta diferencia es la obtención de una nueva forma cristalina del compuesto.

Es bien conocido por el técnico medio con conocimientos generales en química, el proceso de recrystalización como uno de los procedimientos más adecuados y sencillos para la purificación de compuestos sólidos y para la obtención de diferentes formas cristalinas. El procedimiento se basa en la diferente solubilidad de los compuestos orgánicos en un disolvente (o mezcla de disolventes) a diferentes temperaturas.

También es conocido por el técnico medio, que el factor más importante, del que depende el éxito de este proceso, es la elección del disolvente o mezclas de ellos a emplear y que la separación de los cristales de las aguas madres de cristalización se puede efectuar mediante filtración a presión reducida. Así mismo, es de esperar que tras una recrystalización acertada de un compuesto impuro deba observarse un incremento del punto de fusión y/o una disminución del intervalo de fusión del compuesto.

Así las cosas, es evidente que a partir de las enseñanzas de D1 y utilizando sus conocimientos generales y su practica rutinaria, el técnico medio esta motivado a ensayar diferentes proporciones de los solventes divulgados para lograr una optimización del proceso y obtener así el producto con una pureza mayor o una nueva forma cristalina del mismo, como en este caso particular, por lo tanto se concluye que el proceso reivindicado se deriva de manera evidente del estado de la técnica (D1) en conjunto con los conocimientos generales del técnico medio, razón por la cual carece de altura inventiva.

Las reivindicaciones 3 a 6 de la solicitud reclaman el Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (CHF4226) caracterizado porque tiene un grado cristalino expresado como % en peso de al menos 95% y un rango de fusión entre 190-195°C determinado por CDE.

El documento D1 (ejemplo 4) divulga el Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (CHF4226).

El compuesto de la solicitud solo se diferencia del divulgado en D1 en su forma cristalina, patrón de difracción de rayos X y rango de fusión.

El documento D2 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos ya que la variedad de formas cristalinas de un compuesto le permiten al técnico medio ajustar propiedades como la solubilidad y estabilidad de acuerdo a su necesidad y/o interés.

En este orden de ideas, es claro que el técnico medio, conociendo el compuesto CHF4226 descrito en D1 y las enseñanzas que con referencia al polimorfismo proporciona el documento D2, está motivado a obtener la forma cristalina reivindicada, mediante un proceso de recrystalización, por demás divulgado en D1 con los mismos solventes, lo cual es una prueba contundente de que se deriva de manera evidente del estado de la técnica y por tanto no tiene nivel inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en respuesta al oficio No 1427 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado y argumenta lo siguiente:

1. *Aunque el proceso de la presente invención comprenda los mismos solventes de cristalización, es decir, una mezcla de etanol-agua agregada con diisopropil eter, en D1 no existe ninguna enseñanza o sugerencia en cuanto al hecho de cómo realizar el proceso de cristalización ahora reclamado. Es importante señalar que el solicitante ha encontrado unas condiciones particulares de cristalización y recrystalización, es decir, concentrando la solución del producto crudo a volúmenes más bajos, y en particular hasta un volumen más bajo que 1/3 de su volumen inicial y agregando isopropileter más rápidamente, las cuales permiten obtener el compuesto en su forma cristalina pura.*

En este sentido es importante resaltar, que el proceso reivindicado no contiene ninguna característica especial o etapa diferente a la de cualquier procedimiento de cristalización, en el cual se disuelve el compuesto en una mezcla de solventes, se calienta a una determinada temperatura, se deja enfriar y posteriormente se obtiene el compuesto con ayuda de vacío.

Si se evalúa el procedimiento reivindicado, las condiciones particulares de cristalización a las que se refiere el solicitante, son simplemente variaciones en tiempos de adición y proporciones de solventes que son rutinarias para el técnico medio versado en la técnica.

2. *El punto de fusión del compuesto como es revelado en D1 es de 170 a 171,5 °C, el cual es un rango que se encuentra fuera del intervalo del punto de fusión del compuesto de la solicitud en estudio (190 a 195°C con descomposición). Por lo tanto, se entiende que los dos compuestos son diferentes ya que tienen puntos de fusión distintos. Los patrones de difracción de rayos X (XRD) del compuesto de la invención, como se puede apreciar en la figura 1 y en la tabla de la nueva página 10 de la descripción muestra que las características son distintas al de D1.*

En el oficio No 1427, este despacho reconoció la novedad del compuesto de la presente invención ya que no pudo demostrar que es idéntico al divulgado en D1, razón por la cual no le afectó la novedad.

3. *Si bien es cierto que la persona medianamente versada en la materia sabe que pueden existir diversas formas cristalinas para compuestos determinados, también es cierto que dicha persona no puede predecir cuál de las formas es la que va a resultar al someter el producto amorfo a condiciones diferentes de cristalización. De hecho, la inventiva o creatividad en este tipo de invenciones radica en la pericia y la innovación que haga el investigador en las condiciones para cristalizar un compuesto. De esto también se colige que el procedimiento para dicha obtención de formas cristalinas no puede ser estandarizado.*

La declaración del testigo es clara en afirmar que: "... en el proceso de obtención de una nueva forma cristalina por primera vez no se sigue un procedimiento estándar similar a una receta, ya he mencionado que anteriormente para la obtención de esas condiciones que le favorezcan se requiere nuevos procedimientos, juega un papel importante en la obtención de estas condiciones el investigador, él es la persona encargada de dar tanto las condiciones como el ambiente en el cual se van a ordenar esas moléculas al llegar al estado sólido.

Con respecto a lo anterior, es claro que el técnico medio no puede predecir cuál de las formas es la que va a resultar al someter el producto amorfo a condiciones diferentes de cristalización, y que en este tipo de invenciones la creatividad está relacionada con la habilidad y la innovación que haga el investigador en las condiciones para cristalizar un compuesto, sin embargo en este caso particular el investigador no realiza un proceso innovador ya que utiliza las misma mezcla de solventes (factor más importante del que depende el éxito de este proceso) y además no incluye ninguna etapa impensada o sorprendente para obtener el compuesto.

4. *Así las cosas, se puede concluir que la forma cristalina de la presente invención es el producto de la actividad creativa del inventor quien mediante una serie de condiciones establecidas por él, logra que las moléculas del ingrediente activo lleguen al estado sólido en una forma ordenada jamás antes vista o reportada.*

Contrario a lo que argumenta el solicitante, este despacho considera que la forma cristalina de la presente invención así como su proceso de obtención, no son producto de una actividad creativa ni inventiva del inventor, ya que es una derivación evidente de las enseñanzas de D1 en conjunto con los conocimientos generales que posee un técnico medio en esta técnica bastante conocida y utilizada en química, más aún, cuando el inventor no incluye ninguna etapa, solvente o condiciones imprevistas que le otorguen un efecto inesperado (teniendo en cuenta que el hallazgo de la nueva forma cristalina no se puede considerar como tal) o sorprendente.

5. *Respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de los años de 1985 y 1987, respectivamente, atentamente nos permitimos manifestar que estos documentos tienen más de veinte años y resultan ser irrelevantes a la hora de juzgar la altura inventiva de la solicitud en estudio.*

Con respecto a lo anterior, es preciso resaltar que la normativa vigente (Decisión 486) considera el estado de la técnica como un elemento fundamental para el análisis de patentabilidad de una invención (artículos 16 y 18) y la define de la siguiente manera: "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio **antes de la fecha de presentación de la solicitud** de patente o, en su caso, de la **prioridad reconocida**". Es evidente que el término **antes** en la definición dada no establece, de ninguna manera, límites o intervalos de tiempo.

6. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0147719	1 a 6	Nivel Inventivo
D2	Texto*	3 a 6	Nivel Inventivo

* **Farmacia Práctica Remington** Vol. 2. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912 a 1920).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
 12 JUL 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2939	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---

02