

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

360
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106511-00013-0000

Fecha 2009-02-05 16:39:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE Y II Evt. 378 FASE NACIONAL
Act 449 RESPUESTA POSICION Folios 17

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 06106511
Asunto : Solicitud de Patente para **SAL DE CLOPIDOGREL
Y SUS FORMAS POLIMORFAS**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : A61K 031/4365, A61P 007/002, C07D 495/004
OPOSITORES : TECNOQUIMICAS S.A., LAFRANCOL S.A. Y PROCAPS
S.A.
Fecha de Presentación: 20 de OCTUBRE de 2006.

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a las oposiciones formuladas por las sociedades TECNOQUIMICAS S.A., LAFRANCOL S.A. y PROCAPS S.A., representadas por el doctor Luis Reyes VILLAMIZAR y la doctora Eliana Isaura MORENO BOHORQUEZ, respectivamente.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

Los Oficios No. 10346, No. 10345 y No. 10347, mediante los cuales su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fueron notificados por fijación en lista el quince (15) de agosto de dos mil ocho (2008).

Mediante memoriales de fecha 10 de noviembre de 2008 solicite un plazo adicional de 60 días para atender los oficios

361
13

No. 10346, No. 10345 y No. 10347. Por tanto, esta defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

III. RESPUESTA A LA PETICIÓN

Me opongo a la petición de las sociedades opositoras y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento las oposiciones presentadas por TECNOQUIMICAS S.A., LAFRANCOL S.A. y PROCAPS S.A.

En consecuencia, se declare que el invento titulado **SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS** cumple con los requisitos exigidos en los artículos 14, 16, Y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

IV. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos de los artículos 14, 16, y 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En relación con las objeciones presentadas por la opositora al invento titulado **SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS**, señalo lo siguiente:

4.1. Ausencia de altura inventiva:

Los opositores **TECNOQUIMICAS S.A.**, **LAFRANCOL S.A.** alegan que la invención que se tramita en el expediente de la referencia carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas de las publicaciones que se relacionan a continuación:

- US 4,529,569 (D1 en adelante)
- US 4,847,265 (D2 en adelante)
- WO 99/65915 (D3 en adelante)
- WO 03/051362 (D4 en adelante)
- US 4,558,053 (D5 en adelante)

Por su parte la sociedad opositora **PROCAPS S.A** alega que la invención que se tramita en el expediente de la referencia carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas de las publicaciones:

- WO 03/051362 (D4)
- WO 03/066637 (D6 en adelante)
- US 4,847,265 (D2)

4.1.1 Consideraciones previas

Inicialmente respecto de las Oposiciones presentadas por **TECNOQUIMICAS S.A.** y **LAFRANCOL S.A.**, y por **PROCAPS S.A.**, se debe poner de presente que resulta contrario a lo preceptuado por el Manual Andino de Patentes citar cinco documentos ó tres documentos, respectivamente, para controvertir el nivel inventivo de la presente invención.

Lo anterior, por cuanto tratándose del examen de {nivel inventivo el mismo solo puede efectuarse frente a dos o máximo y excepcionalmente tres documentos} los cuales adicionalmente deben corresponder al estado del arte más cercano a la invención, esto es, que traten o solucionen el mismo problema técnico dentro de la misma área de la ciencia.

363
3

En contraposición a lo indicado a este respecto por el Manual Andino de Patentes, las sociedades opositoras han citado más de dos documentos diferentes sin hacer precisión sobre los que consideran relevantes para adelantar el examen o sobre cuáles son el estado del arte más cercano.

Lo anterior demuestra una falta de técnica en la formulación de la oposición y evidentemente un desgaste de mi representada con respecto a la defensa de su solicitud, pues resulta necesario referirse a documentos que un Examinador de patentes jamás citaría como consecuencia del estudio de fondo de una solicitud.

A pesar de lo anterior, procederemos a demostrar por qué dichos documentos no afectan el nivel inventivo de la presente invención con base en las anterioridades que mi Representada considera son las mas cercanas a la presente invención:

4.1.2 Argumentos a favor del nivel inventivo

Señalan los Opositores TECNOQUIMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A. que "encontrar o el atribuir a un compuesto nuevas formas polimórficas no es algo se conozca recientemente, es una propiedad inherente de la molécula y que está influenciada por el medio y las condiciones en que se encuentre" y además sugieren que "la caracterización de dicha forma cristalina (polimorfo), dada por los patrones de difracción de rayos X en polvo...carece de nivel inventivo pues es bien sabido que la difracción de rayos X corresponde a una técnica analítica útil y rutinaria en la caracterización de formas cristalinas".

A este respecto, concluyen las sociedades opositoras que "el reporte de las formas polimórficas A, B, C, D y F de metil (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) acetato, naftaleno, 1,5-disulfonato es un hallazgo previsible y no

una invención, en el sentido que es una propiedad inherente a la materia en su estado sólido y dicho reporte es el simple encuentro de características fisicoquímicas que ya se sabía podían ser halladas y que hacen parte de la práctica rutinaria en el campo farmacéutico".

Inicialmente, es preciso tener en cuenta que las formas polimórficas se describen usando algunas de sus características fisicoquímicas más sobresalientes tales como picos de difracción en cristalografía de rayos X, del espectro FTIR y los puntos de fusión.

Por motivos de claridad, las formas polimórficas con denominación arbitraria solo se pueden describir gracias a datos característicos obtenidos por análisis químicos. En la solicitud que se tramita bajo el expediente de la referencia, el objeto de la invención es el producto que se describe gracias a esta información analítica y no la información analítica en si, por lo que no tiene sentido refutar la novedad o el nivel inventivo de las características físicas. Mucho menos tiene sentido refutar el nivel inventivo de una nueva sustancia química alegando que la técnica analítica por la cual dicha sustancia fue identificada "corresponde a una técnica analítica útil y rutinaria". Lo anterior, por cuanto el objeto para el cual se pretende protección no son ni los resultados experimentales en si mismos, ni la técnica analítica por la cual se obtuvieron estos últimos. ✓

De otro lado, la patente US 4,847,265 (D2) describe el clopidrogel como compuesto activo pero no se hace mención alguna en este documento con respecto a las formas polimórficas de acuerdo con la presente solicitud de patente. ✓

La patente US 4,558,053 describe únicamente sales de naftaleno disulfonato de alcaloides de indol-dihidroindol y no los polimorfos de la presente solicitud.

En ninguno de los documentos citados hay una indicación o enseñanza de la existencia de formas polimórficas del naftaleno-1,5-disulfonato de metil (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) acetato por lo que un técnico medianamente versado en la materia tampoco estaría en capacidad de predecir su obtención.

Ahora bien, dado que una de las características generales del polimorfismo es la habilidad que tiene un compuesto de cristalizarse en más de un sistema cristalino, no es posible predecir el sistema cristalino específico en el cual un compuesto dado se cristalizará.

Precisamente a este respecto se ha manifestado el CONSEJO DE ESTADO - SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO - SECCION PRIMERA en la sentencia del diecisiete (17) de julio de dos mil ocho (2008) para resolver la demanda que ha dado lugar el proceso bajo el expediente no. 11001032400020030025501 (Actora: WARNER-LAMBERT COMPANY), concluyendo que:

"la cristalización de cualquier elemento no es predecible y a que, de obtenerse, tal circunstancia deriva de las variables o condiciones que se manejen, vr.gr. temperatura, solvente utilizado, presión, agitación, tiempos, etc."

En gracia de discusión, señala además dicha sentencia que "la disposición de dichas variables [de cristalización] supone un esfuerzo...que se encuentra por fuera del estado de la técnica,

366
30

esto es, que ni siquiera una persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a la obtención de [otras] formas [cristalinas]".

En el presente caso, con el fin de identificar los nuevos sistemas cristalinos para las sales de clopidogrel, fue preciso obtenerlos, separarlos y caracterizarlos. Además, [las formas polimórficas de la solicitud en trámite presentan características que son útiles en la industria farmacéutica tales como la no higroscopicidad y la estabilidad.]

datos
comparativos

Visto lo anterior, y teniendo en cuenta que el haber obtenido nuevas polimorfos cristalinos de naftaleno-1,5-disulfonato de metil (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)acetato [provee una oportunidad para mejorar las características físicas o de desempeño del producto farmacéutico por cuanto se amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponibles para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica] de una droga con un perfil de liberación dirigido, es indiscutible que el objeto reivindicado en la solicitud en trámite goza de altura inventiva.

existen
y cómo?

Finalmente, para ilustrar que la existencia de formas polimórficas no es obvia y que el nuevo reporte de un polimorfo no es el simple encuentro de características fisicoquímicas, respetuosamente solicito a ese despacho consultar los ejemplos en el artículo de Dünitz y Bernstein (Disappearing polymorphs en la publicación Acc. Chem. Res., 1995, 28, 193-200) especialmente pp. 196 segunda col. 1,2,3,5-Tetra-O-acetil-/- β -D-ribofuranosa, cuya historia es sorprendente: obtención de dos formas polimórficas diferentes en dos lugares diferentes.

367
BPA

4.3. Los hechos anteriormente mencionados, permiten concluir que los documentos citados como fundamento en las oposiciones, no afectan los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la solicitud de patente que se tramita en el expediente de la referencia.

En consecuencia, quedan desvirtuadas las afirmaciones de las opositoras en contra de la ausencia de patentabilidad del invento para el cual solicita la protección mi representada.

Finalmente, se debe tener en cuenta que el análisis de novedad y nivel inventivo de la materia reivindicada, ha de ser hecho en el contexto del área tecnológica de la invención estudiada es decir en la obtencion, separacion e identificacion de polimorfos de naftaleno-1,5-disulfonato de metil (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)acetato, por cuanto el conocimiento general respecto del concepto de polimorfismo planteado por las sociedades opositoras no es directamente aplicable al caso específico que nos ocupa.

V. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

5.1. Declarar infundadas las oposiciones presentadas por TECNOQUIMICAS S.A., LAFRANCOL S.A. Y PROCAPS S.A.

5.2. Declarar que el invento titulado **SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14, 16 Y 18 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5.3. Conceder la patente para el invento SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS.

VI. PRUEBAS

Atentamente solicito a ese Despacho se sirva tener como prueba, todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente y que reposan en los archivos del Despacho a su cargo.

VII. ANEXOS

Anexo a este escrito el siguiente documento:

7.1 Dünitz J.D., Bernstein J., "Disappearing polymorphs" Acc. Chem. Res., 1995, 28, 193-200.

VIII. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-026-9

AMG\AMG\ID-143515\WPC14775
No. M-2009-143515\AMG

369

371

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	06-106511
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	007

08289

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
No. Sol. Internacional		PCT/US2005/013279	Cap. II
Fecha de Presentación Internal.		18-04-2005	☒

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 32-47, 55-66	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 48-54	como se radicó inicialmente
Prioridad:	Folio 1	US, 60/563795, 20-04-2004
Oposiciones:	Folios 93-101	como se radicó el 13-03-2008 Procaps SA
	Folios 231-233	como se radicó el 14-03-2008 Tecnoquímicas SA
	Folios 307-316	como se radicó el 17-06-2008 Tecnoquímicas SA
	Folios 251-253	como se radicó el 17-06-2008 Lafranco SA
	Folios 266-275	como se radicó el 17-06-2008 Lafranco SA
Respuesta del solicitante:	Folios 362-370	como se radicó el 05-02-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Sal de clopidogrel y sus formas polimórficas (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otras sales de clopidogrel, que sean adecuadas para preparar composiciones farmacéuticas útiles en la inhibición de la agregación plaquetaria (folio 32-33; pág. 1-2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal de clopidogrel: Naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo o una de sus formas polimorfas A a F (caracterizadas por sus patrones de difracción de rayos X en polvo, sus puntos de fusión y sus espectros infrarrojos), una composición farmacéutica que comprende dicha sal de clopidogrel y un método de tratamiento para inhibir la agregación plaquetaria.

Nota: Clopidogrel o (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo
El objeto de la presente solicitud se relaciona con A61K31/4365, A61P7/02, C07D495/04, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486)

Se solicita en la reivindicación 1 la sal de clopidogrel Naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo o una de sus formas polimórficas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos.

Pero no es claro a cuáles hidratos y solvatos específicos se refiere; es necesario que tales términos sean definidos de forma concreta de acuerdo a los hidratos y solvatos específicos que soporta la invención. No obstante, se encuentra que en la descripción no se encuentra ningún solvato y que los compuestos de los ej. 2-5 (folios 42-44; pág. 11-13) sólo señalan que son hidratados, pero no se sabe la cantidad de moléculas de agua que poseen.

Las reivindicaciones dependientes 2, 9, 15, 22, 29 y 36 que sólo indican la forma polimórfica A, B, C, D, E y F de la sal de clopidogrel de la reivindicación 1 sin caracterizar los elementos que definen dichas formas cristalinas y las reivindicaciones 3, 10, 16, 23, 24, 30 que sólo indican el valor de un pico del patrón de difracción de rayos X en polvo, no se considera que aporten elementos característicos ni suficientes para definir de forma inequívoca una forma cristalina por su patrón de difracción de rayos X en polvo; se aclara que en la definición de una forma cristalina su caracterización debe ser por al menos 5 valores de los picos representativos del patrón de difracción de rayos X.

Términos ambiguos como "aproximadamente y sustancialmente" en diversas reivindicaciones, no permiten dar claridad y concisión a la materia reclamada.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. Análisis de las oposiciones (artículo 43 D. 486)

Opositor 1: PROCAPS SA

El opositor 1 establece que la materia de las reivindicaciones 41 y 42, referida a un método de tratamiento y a un método de fabricación, de acuerdo con los art. 14 y 20, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable (folio 95-96; pág. 3-4 de oposición) y no cumpliría el requisito de aplicación industrial porque no se obtiene un producto o un proceso y no es repetible a escala industrial (folio 99; pág. 7 de oposición 1).

El opositor 1 señala que las invenciones objeto de patente debe ser nuevas y tener nivel inventivo y que D1 (WO03051362), D2 (WO03066637) y D3 (US4847265) con fecha de publicación anterior a la de prioridad de la solicitud afectan la patentabilidad de la misma (folio 96; pág. 5 de oposición 1), ya que:

- D1 revela las formas cristalinas III, IV, V y VI de clopidogrel hidrogenosulfonato al igual que la forma amorfa de ésta sal, las composiciones farmacéuticas que las contienen y los procesos de preparación de tales formas cristalinas (folio 97; pág. 5 de oposición).
- D2 revela polimorfos de clopidogrel HCl con las formas cristalinas I y II, composiciones farmacéuticas y proceso para preparar la nueva forma polimórfica (folio 97; pág. de oposición 1).
- D3 se relaciona con el enantiómero dextrógiro de clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas en la inhibición de agregación plaquetaria; particularmente señala la preparación de las sales de clopidogrel con ácidos alcanfor-10-sulfónico, HCl, H₂SO₄, HBr y ácidos taurocólico (folio 97; pág. de oposición 1).

Así, concluye el opositor 1 que dado que D1, D2 y D3 evidencian la pre-existencia de

una variedad de formas polimórficas de clopidogrel, encuentra que a partir de la combinación de estos tres documentos, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a las formas cristalinas de clopidogrel reivindicadas, careciendo tal materia de altura inventiva (folio 98; pág. 6 de oposición 1).

Opositor 2 y 3: TECNOQUIMICAS SA y LAFRANCOL SA

Los opositores 2 y 3 indican que la solicitud incumple los requisitos de patentabilidad, particularmente la novedad y/o nivel inventivo (folio 232, pág. 2 de oposición 2 y folio 252, pág. 2 de oposición 3); señalando específicamente que:

- La sal naftaleno 1,5-disulfonato no había sido revelada con anterioridad para el clopidogrel, pero que ésta es una sal mas que se puede formar del clopidogrel bajo condiciones típicas de formación de sales, es decir mediante la reacción de un ácido con una base en un solvente adecuado con posterior precipitación y que cualquier persona medianamente versada en la materia sería capaz de obtener (folio 309-310, pág. 3-4 de oposición 2; folio 268-269, pág. 3-4 de oposición 3).
- Ya existen sales y/o polimorfos del compuesto clopidogrel que desvirtúan el nivel inventivo de la solicitud, ya que:

US4529596 revela derivados de [3,2-c] piridina como el clopidogrel, incluyendo la posibilidad de formar sales de ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables, por tal razón podría pensarse que la sal de naftaleno 1,5-disulfonato pueda estar contenida dentro de tal generalidad (folio 310, pág. 4 de oposición 2; folio 310, pág. 4 de oposición 2; folio 269, pág. 4 de oposición 3).

US4847265 revela las formas enantioméricas dextrorrotatorias de clopidogrel y de sus sales, cuya actividad farmacológica es la inhibición de la agregación plaquetaria; mas específicamente se refiere a las sales de hidrogenosulfato, taurocolato y bromhidrato de las formas dextrorrotatorias de clopidogrel; además de otras sales de clopidogrel de ácidos carboxílicos y sulfónicos como el acético, benzoico, fumárico, maléico, tartárico, gentísico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, dobesílico y p-toluensulfónico (folio 310-311; pág. 4-5 de oposición 2; folio 269-270; pág. 4-5 de oposición 3).

WO9965915 revela las formas polimórficas 1 y 2 de la sal de hidrogeno sulfonato de clopidogrel (folio 311, pág. 5 de oposición 2; folio 270, pág. 5 de oposición 3).

WO03051362 revela las formas polimórficas III a IV de la sal de hidrogeno sulfonato de clopidogrel (folio 311, pág. 5 de oposición 2; folio 270, pág. 5 de oposición 3).

US4558053 se refiere a otro tipo de fármacos que se encuentran en forma de sales de naftaleno 1,5-disulfonato y en formas polimórficas, proporcionando compuestos estables (folio 311-312, pág. 5-6 de oposición 2; folio 269-270, pág. 4-5 de oposición 3).

- La solicitud no resalta el efecto inesperado o sobresaliente de tales polimorfos dentro de una formulación con respecto a las formas ya existentes en el estado del arte (folio 312, pág. 6 de oposición 2; folio 271, pág. 6 de oposición 3).
- La formación de sales es un recurso ampliamente reconocido en la industria farmacéutica que se aplica a diversos compuestos para modificar sus características de estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad, entre otras, que aseguren efectividad y seguridad del medicamento (folio 313, pág. 7 de oposición 2; folio 272, pág. 7 de oposición 3).
- La solicitud se relaciona con una sal de clopidogrel para aplicarse en la prevención de eventos ateroscleróticos y que cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que el clopidogrel es utilizado y formulado con anterioridad, para este y otros tipo de trastornos cardiovasculares relacionados; ya que así lo demuestra la amplia cantidad de información científica que se encuentra (folios 313-315, pág. 7-9 de oposición 2; folios 272-279, pág. 7-9 de oposición 3) señalando como muestra:

Denninger MH. et al., Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis, 1999; Gerard H. et al., Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin, 2000; y Ciuffetti G. et al., Clopidogrel hemorheological effects in subject with subclinical atherosclerosis, 2001.

Además, los opositores 2 y 3, señalan que la solicitud en las reivindicaciones 41-42, relacionadas con un método para inhibir la agregación plaquetaria, incurre en una improcedencia de patentabilidad de acuerdo con el artículo 20 (folio 315, pág. 9 de oposición 2; folio 279, pág. 9 de oposición 3).

Respuesta del solicitante a la oposición

El solicitante, en relaciona a los señalamientos de los opositores, indica que:

- Los opositores TECNOQUIMICAS SA y LAFRACNCOL SA alegan que la invención carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas de 5 documentos (US4529596, US4847265, WO9965915, WO03051362, US4558053) y que el opositor PROCAPS SA alega que la invención carece de nivel inventivo dada las enseñanzas de 3 documentos (WO03051362, WO03066637, US4847265) (folio 364; pág. 3 de respuesta).

Pero, que citar 5 o 3 documentos para controvertir el nivel inventivo es contrario a lo preceptuado por el Manual Andino de Patentes que indica que éste se realiza con 2 o máximo y excepcionalmente 3 documentos (folio 364; pág. 3 de respuesta); además, los opositores citan los documentos sin precisar los que consideran relevantes para adelantar el examen o saber cuáles son el estado de la técnica mas cercano (folio 364-365; pág. 3-4 de respuesta).

- En relación con los documentos citados por los opositores encuentra que US4847265 describe el clopidogrel pero no menciona las formas polimórficas de la solicitud, US4558053 describe sales de naftaleno disulfonato de alcaloides de indol- dihidroindol pero no los polimorfos de la solicitud y que en ninguno de los documentos citados hay una indicación o enseñanza de la existencia de formas polimórficas del naftaleno 1,5-disulfonato de clopidogrel, por lo que un técnico medianamente versado en la materia tampoco estaría en capacidad de predecir su obtención (folios 366-367; pág. 5-6 de respuesta).
- Las formas polimórficas de la solicitud presentan características que son útiles en la industria farmacéutica tales como la no higroscopicidad y la estabilidad, proporcionando estas formas una oportunidad para mejorar las características físicas o de desempeño del producto farmacéutico, por cuanto amplía el repertorio de materiales disponibles para diseñar formas de dosificación farmacéutica, siendo indiscutible que la solicitud goza de altura inventiva (folio 368; pág. 7 de respuesta).

Y concluye el solicitante, que los documentos citados en las oposiciones no afectan los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la solicitud (folio 369; pág. 8 de respuesta).

Respuesta de la Oficina a la oposición

Teniendo en cuenta las observaciones de los 3 opositores arriba indicadas se encuentra:

- Que en efecto las reivindicaciones 41-42, relacionadas con métodos de tratamiento, están exceptuadas de patentabilidad de acuerdo con el Art 20 D 486, estando entonces, fundamentadas las observaciones de los tres opositores en relación a tal objeción. No obstante, se aclara que no es correcto que el opositor 1

señale que estas reivindicaciones tampoco cumplen el requisito de aplicación industrial porque este requisito es para la materia no exceptuada de patentabilidad.

- Que los opositores señalan de forma general que las anterioridades, por ellos señaladas, afectan la novedad y/o el nivel inventivo de la solicitud, sin que existe una clara fundamentación de la objeción a la patentabilidad de la materia reclamada, puesto que no se señala de forma específica la materia afectada por novedad y la materia afectada por nivel inventivo, indicando y argumentando en cada caso cómo y con cuál documento o combinación de documentos concretos se puede hacer cada una de las afectaciones a la patentabilidad de la materia solicitada.

Por consiguiente, teniendo en cuenta que 5 de los documentos de patente arriba mencionados por los opositores (WO03051362, WO03066637, US4847265, US4529596, WO9965915) están relacionados con sales de clopidogrel y que el documento, US4558053 está relacionado con sales de naftaleno 1,5-disulfonato de otros fármacos, la Oficina estudiará a fondo cada uno de estos documentos y otros del estado de la técnica relacionados, para seleccionar el (los) que afecte(n) de manera más puntual la materia reivindicada y permita(n) realizar el estudio de patentabilidad de la misma.

5. Excepción a la patentabilidad (Art 20 D 486)

Las reivindicaciones 41-42, relacionadas con métodos de tratamiento están exceptuadas de patentabilidad de acuerdo con el artículo anterior; por tanto, es necesario que tales reivindicaciones sean eliminadas del alcance de la invención.

6. 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 20-04-2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US4847265	Dextro-rotatory enantiomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro (3,2-c) thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate and the pharmaceutical compositions containing it.	11-07-1989
D2	US3903137	Choline sulfonate derivatives	09-02-1975

Anterioridad D1 y D2 en: www.espacenet.com

D1 se relaciona con el enantiómero dextro-rotatorio de clopidogrel, sus sales farmacéuticamente aceptables con actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria y composiciones farmacéuticas que las contienen (portada).

D2 se relaciona con derivados sulfonato de colina, caracterizados por ser estables a la humedad y sus procesos de preparación (portada).

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-39, la sal de clopidogrel: Naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo o una de sus formas polimórficas, especialmente las formas polimórficas A a F (caracterizadas por sus patrones de difracción de rayos X en polvo, sus puntos de

fusión y sus espectros infrarrojos) y en la reivindicación 40 una composición farmacéutica que comprende dicha sal de clopidogrel.

Nota: clopidogrel o (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D1	D2
sal de clopidogrel: Naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo.	Sales de clopidogrel: - de ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, laurilsulfónico, dobesílico, p-toluensulfónico (col. 1; lín. 58-61), formando sales que pueden ser amorfas o higroscópicas (col. 1, lín. 51-53). - de ácidos minerales y orgánicos formando sales de hidrogeno sulfato, taurocolato y bromhidrato, que cristalizan fácilmente, no son higroscópicas, son solubles en agua y adecuadas para medicamentos (col. 1, lín. 63-68; col. 2, lín. 1-5, col. 6-7, ej. 1, literales (c) a (g)).	Sales de un agente activo derivado de colina: - de ácidos sulfónicos, formando ente otras, sales de bencensulfonato, toluensulfonato, naftalensulfonato o naftalendisulfonato como <u>naftalen-1,5-disulfonato</u> (col 2, lín. 60-68). Formando sales cristalinas, poco higroscópicas y estables en formas de dosificación (col. 2, lín. 55-63)

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga las sales de clopidogrel de ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, laurilsulfónico, dobesílico, p-toluensulfónico, que usualmente son amorfas o higroscópicas; asimismo, D1 señala que sales de clopidogrel de ácidos minerales y orgánicos como la sal de hidrogeno sulfato, taurocolato y bromhidrato, son sales que cristalizan fácilmente, no son higroscópicas, son solubles en agua, y son así ventajosas como agentes activos en medicamentos, tal como se enseña en la tabla comparativa; siendo sales efectivas en la inhibición de la agregación plaquetaria en composiciones farmacéuticas con un vehículo farmacéuticamente aceptable (col. 12, lín. 49-52) y en diversas formas como tabletas, capsulas, gotas, gránulos, elixires, supositorios, soluciones inyectables (col 11, lín 45-50; col.12, lín. 1-20).

Así, la solicitud se diferencia de D1 en que señala específicamente la sal Naftaleno-1,5-disulfonato de clopidogrel y sus formas cristalinas A a F (caracterizadas por sus patrones de difracción de rayos X en polvo, sus puntos de fusión y sus espectros infrarrojos).

De forma que, el Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otra sal de clopidogrel (y sus formas cristalinas A a F), que también es útil en la preparación de composiciones farmacéuticas para la inhibición de la agregación plaquetaria.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otra sal de clopidogrel, que sea útil en la preparación de composiciones farmacéuticas para la inhibición de la agregación plaquetaria.

Sin embargo, sales de naftaleno-1,5-disulfonato son reconocidas como sales farmacéuticamente aceptables entre las sales de ácidos sulfónicos como lo señala D2 que divulga la formación de sales cristalinas, poco higroscópicas y estables en formas de dosificación (col. 2, lín. 55-63), de un agente activo derivado de colina con ácidos sulfónicos, formando ente otras, sales de benceno sulfonato, tolueno sulfonato, naftaleno sulfonato o naftaleno disulfonato como naftalen-1,5-disulfonato (col 2, lín. 60-68).

En consecuencia, la sal reclamada es obvia, porque el experto en la materia enfrentado al problema de obtener otra sal de clopidogrel, que sea útil en la preparación de composiciones farmacéuticas para la inhibición de la agregación

plaquetaria, formaría otra sal de clopidogrel con otros ácidos sulfónicos farmacéuticamente aceptables como el ácido naftaleno-1,5-disulfónico señalado en D2, con la expectativa de lograr otra sal de clopidogrel alternativa a las sales de clopidogrel (hidrogeno sulfonato, taurocolato y bromhidrato) enseñadas en D1.

Así, en ausencia de datos comparativos con el estado de la técnica más cercano D1, para un experto en la materia la sal de clopidogrel y sus formas polimórficas reclamadas son una alternativa a las sales cristalinas de clopidogrel enseñadas en D1 como sales de clopidogrel adecuadas en la preparación de composiciones farmacéuticas para la inhibición de la agregación plaquetaria; por tanto, la materia reclamada no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US4847265	1-40	Nivel inventivo
D2	US3903137	1-40	Nivel inventivo

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 20 MAYO 2011

CONCEPTO TECNICO No. 1244	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--