

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053905- -00009-0000

Fecha: 2012-03-29 17:33:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente **No. 07.053.905**

Asunto : Solicitud de Patente para:

CLORHIDRATO DIHIDRATO DE (S)-(-)-1-(4-FLUOROISOQUINOLIN-5-IL) SULFONIL-2-METIL-1,4-HOMOPIPERAZINA

Solicitante : **KOWA CO., LTD. AND D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.**

Fecha de Solicitud : 29 de Mayo de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **00038** notificado por fijación en lista del 05 de Enero de 2012.

2. Mediante el Oficio No. **00038** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

3. De la solicitud de patente

El Examinador afirma que, al ser los picos característicos del patrón de difracción de rayos X incluidos en la reivindicación 3 una característica técnica del clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il) sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, estos deben ser incluidos en la reivindicación independiente 1.

4. Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento el Examinador ha citado el documento D1 (WO99/20620) con el documento D3: el libro Remington Farmacia. En este sentido, el Examinador concluye que no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y no se demuestra un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica.

5. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente los siguientes argumentos:

5.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto de

Así, siguiendo la observación del Examinador, se ha modificado la reivindicación 1 para incluir los picos del patrón de difracción de rayos X de acuerdo a la anterior reivindicación 3. Así mismo, se desea aclarar que junto a cada pico se ha incluido el valor del error correspondiente al método experimental aceptado por la Farmacopea japonesa ($\pm 0,2$). De esta manera, se considera que la forma cristalina reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio está correctamente caracterizada, y refleja los resultados del patrón de difracción de rayos X en polvo presentes en la figura 2 de la presente solicitud.

5.2. Argumentos a favor del Nivel Inventivo de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Siguiendo entonces los lineamientos estipulados por la Decisión 486, es posible afirmar que una solicitud no puede verse afectada en su nivel inventivo por una anterioridad o una combinación de

anterioridades si en dichas anterioridades no existían enseñanzas sobre dicho polimorfo y si el polimorfo reivindicado provee un efecto técnico inesperado.

De manera particular, el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad recientemente publicado por su Despacho menciona:

*“Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo. Pero, **si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo.**”*

*“Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, **entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo**¹.”*

[negrita fuera del texto]

A partir de la lectura del texto anterior y de la transcripción que hace el mismo Examinador en el Oficio bajo estudio sobre la aplicación del método problema-solución desarrollado por la Dra. Papathoma y aplicado a polimorfos (páginas 3 y 4 del Oficio en cuestión), respetuosamente disintimos de la manera como se adelantó el examen de patentabilidad en el presente caso, por cuanto lo concluido por el Señor Examinador contraría, no solo el método problema-solución desarrollado por la Dra. Papathoma, sino también y especialmente, los lineamientos de la Decisión 486, específicamente del artículo 18, como se demuestra continuación:

El Examinador claramente indica en el Oficio en cuestión:

“En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D3, al compuesto clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (de la cual D1 sugiere su capacidad

¹ SALAZAR LÓPEZ, José Luis.: “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Página 102

*de cristalizar) con el fin de determinar la existencia de la otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada, y adicionalmente utilizaría técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio por lo que resulta obvio diseñar un secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener polimorfo de interés, **más aún si se conoce el fundamente teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adiciones como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación presión, evaporación, etc., con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino como el reivindicado.***

*“[...] Además precisamente, es la obtención de polimorfos tan del conocimiento común de la persona del oficio medianamente versada en la material que **no se requiere ningún tipo de literatura especializada en fenómenos de cristalización para llevar a cabo la invención aquí reclamada.**”*

[negrita fuera del texto]

Con base en lo anterior, y de la manera más respetuosa se desea poner de presente que no resulta procedente alegar como objeción el conocimiento existente que pueda existir del fenómeno de polimorfismo del compuesto en cuestión ni sobre las posibles maneras de llegar a nuevas o diferentes formas cristalinas del mismo, por cuanto al reconocer la aplicabilidad del método problema-solución de la Dra. Papathoma por su Despacho, precisamente se está partiendo de la base que se trata de la evaluación correspondiente de la patentabilidad de las formas cristalinas de compuestos ya conocidos. Por lo tanto, lo verdaderamente relevante en este caso como en cualquiera otro relacionado con esta misma materia son las diferencias técnicas existentes entre los mismos y la forma como dichas diferencias colaboran para la solución del problema técnico.

Si se parte entonces, como en el presente caso, de que el polimorfismo era una característica ya conocida del compuesto evaluado y de que es conocido cómo es posible obtener nuevas formas cristalinas, no tendría sentido adelantar el método propuesto por la Dra. Papathoma, pues la conclusión sobre la no patentabilidad de los compuestos reivindicados se podría adelantar al comprobarse que se trata de una nueva forma cristalina de un compuesto que tiene esta característica, pues las condiciones generales para obtener formas cristalinas ya son conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, esta discusión ya fue analizada con anterioridad, por lo que el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad expedido por su Despacho reconoce la patentabilidad de las formas cristalinas, con independencia de que el estado del arte haya

revelado con anterioridad que el compuesto en cuestión puede tener formas cristalinas y que exista un conocimiento técnico general y básico sobre cómo llegar a ellas a partir de técnicas.

Por lo tanto, cualquier referencia a una forma cristalina efectuada por un documento del estado del arte sin que incluya una adecuada caracterización técnica no puede entonces ser considerada como un antecedente válido del estado del arte, por cuanto a partir de la misma no sería posible efectuar la comparación que necesariamente debe hacerse al momento de efectuar el examen de nivel inventivo.

Adicionalmente, el planteamiento del nuevo Instructivo de Patentes pareciera dejar sin fundamento el documento D3 como parte del estado del arte relevante para efectos del estudio de nivel inventivo de este tipo de invenciones, pues sus enseñanzas no se relacionan con la caracterización de una forma cristalina ni con que el mismo solucione o no un problema técnico determinado.

Por las anteriores razones, respetuosamente debemos apartarnos del análisis llevado a cabo por su Despacho, toda vez que claramente el mismo se encuentra motivado indebidamente y se aplica una regla jurídica que no se encuentra consagrada en nuestro ordenamiento jurídico.

Por otro lado, y con relación a la comparación de la invención frente al documento citado D1, se considera que el Examinador de la presente solicitud ha limitado su análisis de patentabilidad a afirmar que la forma polimórfica específica reivindicada en la presente solicitud presenta simplemente propiedades diferentes a la de la forma cristalina conocida en el estado del arte, ignorando los argumentos y las pruebas experimentales aportadas previamente.

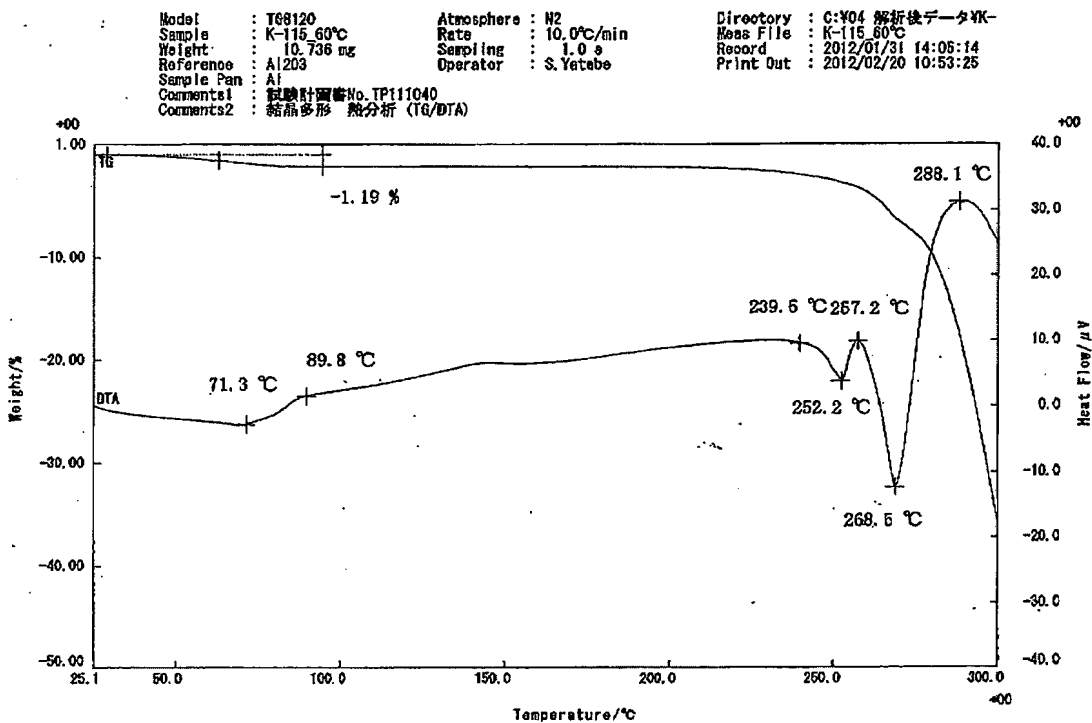
En este sentido, resulta necesario recordar que el documento D1 solamente revela el clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina (compuesto de fórmula I en la página 7), mientras que la presente solicitud está dirigida al clorhidrato **dihidrato** de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.

Aun cuando ambos compuestos permiten obtener una disminución en la presión sanguínea y aumento del ritmo cardíaco, existe una diferencia significativa en los tiempos que toma alcanzar dichos efectos, en donde la respuesta alcanzada por el anhidro se logró mucho antes que para el dihidrato objeto de la presente solicitud. Así las cosas, la sal dihidrato demostró un perfil más largo de duración de los efectos deseados cuando se compara frente a la sal anhidra, como puede ser observado en las figuras 1 y 2, que se anexaron al memorial anterior.

Igualmente, ha de ser tenido en cuenta que el compuesto reclamado en la presente solicitud muestra una excelente estabilidad higroscópica y térmica. Lo anterior se demuestra en los ejemplos 1 y 2 de la descripción, los cuales permiten la comparación de la forma anhidra del compuesto de

acuerdo a D1, frente al dihidrato de la invención. En este sentido, solicitamos al Señor Examinador referirse a las figuras 4 y 5 de la presente solicitud, las cuales muestran el análisis térmico de las dos formas cristalinas previamente mencionadas. Como puede ser observado, el cristal anhidro de acuerdo a la anterioridad citada muestra propiedades higroscópicas altas, por lo que se concluye que esta tiende a absorber humedad del ambiente.

Como complemento de lo anterior, y con el fin de comprobar los resultados expuestos en la figura 5, mi Representada realizó una vez más el análisis térmico para el cristal anhidro del compuesto (clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina), cuyos resultados se muestran en la siguiente gráfica:



Al corroborar la tendencia antes observada en las pruebas discutidas en la memoria descriptiva, resulta claro que el cristal anhidro absorbe agua entre 0,6% a 1,2%. Así las cosas, una persona versada en la materia sabría las dificultades que representa manejar una forma cristalina con los problemas de estabilidad antes identificados, por lo que resulta muy difícil obtener una muestra de la misma en la que el contenido de agua sea de 0%. Por el contrario, y como puede ser observado en la figura 7 de la descripción, el clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina de acuerdo a la presente solicitud presenta una excelente estabilidad higroscópica.

Por todo lo anterior, se considera que la forma cristalina de conformidad con la presente solicitud resulta superior sobre la forma anhidra del arte previo y dado que las características ventajosas acá mencionadas no eran predecibles a partir de D1, éste no puede resultar un documento válido capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, inclusive si dicho documento da indicios del polimorfismo del compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, toda vez que:

i) La persona medianamente versada en la materia sabe que las formas cristalinas de un compuesto **no pueden ser predichas** y por lo tanto no resultan obvias.

ii) Las diferencias en las propiedades de las formas cristalinas, hidratos y polimorfos de un compuesto al ser comparados con otra forma del mismo no resultan predecibles.

iii) No existe una enseñanza general o sugerencia que permita predecir **cómo obtener** un polimorfo en particular y tampoco existe alguna enseñanza o sugerencia que permita **predecir y apreciar las propiedades** del polimorfo con respecto a la forma ya conocida.

Del mismo modo resulta relevante poner de presente que **una sustancia activa debe siempre satisfacer requerimientos adicionales más allá de sus propiedades farmacológicas con el fin de ser aceptada como medicamento**. Estos parámetros están relacionados en gran medida con la naturaleza fisicoquímica de la sustancia activa. Por lo tanto, existe la necesidad continua de alcanzar nuevas formas cristalinas de sustancias activas, las cuales puedan ser formuladas convenientemente para la administración a pacientes y que resulten puras y altamente cristalinas para cumplir con los requerimientos y especificaciones farmacéuticas exigidas.

Preferiblemente, dichos compuestos deben ser fácilmente obtenidos y deberán presentar características favorables de volumen, como por ejemplo secado, filtrabilidad, solubilidad, tasa de disolución intrínseca, estabilidad térmica e higroscopicidad. En este sentido, la higroscopicidad se considera como un parámetro crítico a ser controlado, por cuanto la absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del incremento de masa causado por la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad deben ser protegidas durante el almacenamiento, por medio de la adición de agentes de secado apropiados que protegen el ambiente de la humedad. Adicionalmente, la captación de humedad puede reducir el contenido de sustancia farmacéuticamente activa durante el proceso de obtención. Consecuentemente, de preferencia, la higroscopicidad de una sustancia farmacéuticamente activa debe encontrarse bien caracterizada y dentro de lo posible estabilizada.

Por lo tanto, y en línea con los argumentos presentados y con las disposiciones de la legislación actual en materia de patentes, consideramos que el estudio de patentabilidad no fue correctamente

realizado y que contrario a lo que afirma el Examinador, la forma cristalina del compuesto (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina reivindicada sí presenta nivel inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención responde a una necesidad, presenta ventajas reales y que las enseñanzas de la anterioridad citada no lleva a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención, ya que no enseñan o sugieren las características técnicas esenciales relacionadas con la misma. En este sentido, resulta claro que a partir de la anterioridad citada no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente el nuevo clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina acá reivindicado.

Por lo tanto, se considera que la solicitud en estudio cumple con los requerimientos de patentabilidad tal como exige la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

6. Conclusiones

Finalmente, puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una explicación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación	
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES			
1		SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE		Nombre: KOWA CO., LTD y D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC. Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de Japón. Dirección: 6-29, Nishiki 3-Chome Naka-ku Aichi 460-8625 Japón y 1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya -shi, Aichi 460-0003 Japón Respectivamente Domicilio: Aichi, Japón Respectivamente Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344 TP 23.555</u>	
4 Número de expediente: <u>07.053.905</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.			
6 Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____			

Anexos	
7	☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555
LLG	

✓

REIVINDICACIONES

1. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina, caracterizado porque presenta los siguientes picos en el patrón de Difracción de Rayos X en polvo a un ángulo de difracción (2θ) de $8,660 \pm 0,2^\circ$; $15,240 \pm 0,2^\circ$; $17,180 \pm 0,2^\circ$; $25,100 \pm 0,2^\circ$; $25,780 \pm 0,2^\circ$; $26,780 \pm 0,2^\circ$; $28,100 \pm 0,2^\circ$; $30,060$, y $33,200^\circ \pm 0,2^\circ$.
2. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de 8,80 a 9,40% determinado a través del método Karl Fischer.
3. Clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que exhibe picos de absorción característicos en un espectro de absorción infrarrojo, cerca de 854, 974, 1146, 1323, y 3418 cm^{-1} .
4. Un método para producir clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se cita en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende disolver clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina en agua entre 50 y 100°C , subsecuentemente, agregar un solvente orgánico hidrofílico a la solución, y enfriar la mezcla entre 0 y 30°C .
5. Un método para producir clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 4, en donde se utiliza agua en una cantidad de 1,0 a 2,0 veces en peso con respecto al clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.
6. Un método para producir clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina como se describió en la reivindicación 4 ó 5, en donde la proporción en peso del agua al solvente orgánico hidrofílico es de 1:2 a 1:6.
7. Una composición de droga que comprende clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Una medicina que comprende clorhidrato dihidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil-2-metil-1,4-homopiperazina.