



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-055.540

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "SAL POTÁSICA DEL COMPUESTO N-(4-FLUOROBENCIL)-5-HIDROXI-1-METIL-2-(1-METIL-1-[(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)CARBONIL]AMINO}ETIL)-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIMIDIN-4-CARBOXAMIDA Y CRISTALES DEL MISMO"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2007/000091

RESPUESTA AL OFICIO No. 17929, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 435

DE FECHA 18 DE NOVIEMBRE DE 2011

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo, de fecha 15 de julio de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminó la Reivindicación 2; y
- en la Reivindicación 1 se introdujo una tabla que contiene 20 picos en grados 2θ , el porcentaje de intensidad relativa, y el espaciamiento en Å.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que los picos en valores 2Θ del patrón de difracción de rayos X que se encuentran en el Capítulo Descriptivo, y que se reclaman en las Reivindicaciones 1 y 2, no son suficientes para la correcta caracterización del polimorfo de la presente invención. El Examinador señala que como mínimo, se debe presentar la información de 20 picos del patrón de difracción de rayos X, así como la intensidad relativa de cada pico.

Adicionalmente, el Examinador sugiere incorporar la materia reclamada en la Reivindicación 3 en la Reivindicación 1, la cual corresponde a la caracterización del polimorfo mediante calorimetría diferencial.

b- i) Atendiendo la observación del Examinador, el solicitante ha generado experimentalmente el patrón de rayos X en polvo de la sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A aquí reclamada, el cual se adjunta al presente memorial, como Anexo 1. Dicho Anexo 1 presenta un patrón de rayos X que contiene la posición de cada pico en grados 2Θ , así como una tabla en donde se encuentran los 20 picos en grados 2Θ requeridos por el Examinador, el porcentaje de intensidad relativa de cada pico, y el espaciamiento en Å. Es importante resaltar que la información que contiene la Tabla 1 del Anexo 1 se ha incorporado en la nueva Reivindicación 1, mediante lo cual considero superada la objeción del Examinador.

Como se puede desprender de la nueva Reivindicación 1, los picos anteriormente reclamados en la antigua Reivindicación 1 e incluidos en el Capítulo Descriptivo (página 44) no se encuentran específicamente reflejados en tabla de la nueva Reivindicación 1, por lo que también adjunto al presente memorial, como Anexo 2¹, una declaración juramentada de la Doctora Itzia Arroyo, en donde la investigadora de Merck, declara que la información experimental del Anexo 1, el patrón de difracción de rayos X y los 20 picos seleccionados, se obtuvieron a partir de una muestra de la sal cristalina anhidra monopotásica del Compuesto A de la presente invención, correspondiente a

¹ Por lo pronto, la declaración anexa corresponde a la copia simple notarizada del documento generado por la Dra. Arroyo. Una vez recibamos la versión original, debidamente apostillada, se adjuntará al expediente en trámite, junto con su traducción al español.

la Figura 1 de la página 54 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, con una desviación aceptable de $\pm 0,5$, debido al uso de un estándar interno.

La Dra. Arroyo explica en su declaración juramentada que al momento de obtener el patrón de difracción de rayos X contenido en el Capítulo Descriptivo como Figura 1, no se utilizó un estándar interno, mientras que para obtener el patrón de rayos X que adjunto sí se utilizó un estándar interno. El estándar interno, explica la Dra. Arroyo, se usa cuando la parte óptica y el software del instrumento usado para la determinación no permite corregir un error de desplazamiento en el eje Z. La Dra. Arroyo concluye que las variaciones en los picos corresponden a dicho error de desplazamiento en el eje z, y no por diferencias estructurales o polimórficas en la muestra caracterizada.

En conclusión, y atendiendo los requerimientos del Examinador, se anexa al presente memorial el patrón de difracción de rayos X del cristal de la invención, a partir del cual se introduce en la Reivindicación 1 una tabla que contiene la posición de 20 picos (en grados 2Θ), su intensidad relativa (en términos de porcentaje) y el espaciamiento (en términos de Å), con lo cual considero respetuosamente superadas todas las objeciones, puesto que la sal cristalina anhidra monopotásica del Compuesto A de la presente invención se encuentra descrita de manera apropiada en las reivindicaciones.

ii) Ahora bien, respecto a la sugerencia del Examinador de incluir en la Reivindicación 1 la información de la calorimetría diferencial de barrido que presenta el polimorfo aquí reivindicado, llamo respetuosamente su atención sobre la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3), que se refiere claramente a dicha característica, especificando que la curva de calorimetría diferencial de barrido presenta un único proceso endotérmico a una temperatura pico de aproximadamente 279°C , con lo cual considero que la Reivindicación 2 ya atiende la sugerencia del Examinador.

3. a- i) El Examinador señala que la patente WO2003/035077 (D1) y el artículo “Pharmaceutical salts²”, afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta nuevamente que D1 divulga un compuesto base con la misma fórmula del Compuesto A de la presente invención, útil como inhibidor de la enzima integrasa VIH.

² Berge, S. et al, “Pharmaceutical Sciences”. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 66. Páginas 002-017. 1977

Adicionalmente, el Examinador señala que D1 sugiere en una lista de sales de dicho compuesto, la formación de la sal potásica.

El Examinador argumenta que D1 sólo se diferencia de la presente invención en que la presente invención reclama específicamente la sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A, caracterizada mediante un patrón de rayos X, y como efecto derivado, identifica que el polimorfo de la presente invención presenta una mejora en la biodisponibilidad (parámetros AUC y Cmax) respecto al Compuesto A en su forma ácida libre.

Sin embargo, el Examinador argumenta que D2 enseña que dentro de las sales aprobadas por la FDA se encuentran las sales derivadas del ión potasio, las cuales mejoran la biodisponibilidad de los compuestos en su forma libre.

En adición a lo anterior, el Examinador manifiesta que el desarrollo de polimorfos se realiza mediante procedimientos conocidos, para lo cual cita conocidos libros de texto³, como una práctica habitual en los estudios de preformulación, con el fin de variar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto tales como la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad, entre otras.

El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia, a la luz de las enseñanzas de D1, que divulga la base libre del Compuesto A y diferentes sales, y junto con la información de D2, y otros libros de texto que constituyen bibliografía básica, habría desarrollado la sal potásica anhidra cristalina del Compuesto A, aquí reivindicada de manera obvia.

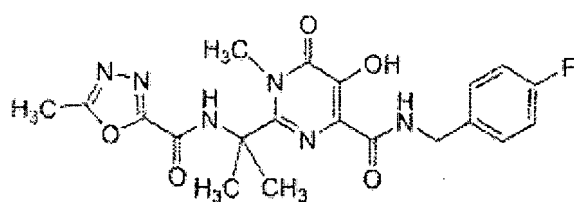
ii) En respuesta a los argumentos expuestos en mi respuesta al primer examen de fondo, el Examinador argumenta lo siguiente:

- D1 sugiere las sales potásicas del Compuesto A como sales farmacéuticamente aceptables (página 62, renglón 22);
- La característica anhidra de la sal aquí reivindicada es irrelevante, ya que la solicitud se refiere a un polimorfo, el cual, conceptualmente, no incluye la presencia de solventes, los cuales en tal caso serían pseudopolimorfos;

³ “Remington Farmacia”, 19Ed. Editorial Panamericana, tomo II. Páginas 226-2231 y 2246, Capítulo 83: Preformulación y Helman, José “Farmacotecnia teórica y práctica, tomo IV, Editorial Continental, Capítulo 30: Cristalización, páginas 1103-1143, 1982.

- El estudio de biodisponibilidad realizado y mostrado en la respuesta al primer examen de fondo no se considera sorprendente, puesto que en D2 ya se conoce que las sales obtenidas de iones como el potasio, mejoran la biodisponibilidad de los compuestos frente a su forma libre;
- Los métodos de predicción de formas cristalinas para una sustancia comprenden más que la experiencia de expertos cristalógrafos y abarcan modelos matemáticos y computacionales. A través del Anexo 1 presentado se demuestra que las herramientas computacionales a disposición del estudio, dieron los modelos posteriormente obtenidos para los cristales de cada molécula, aunque la mayoría de los expertos no votaron por la forma cristalina realmente obtenida. Las herramientas computacionales sí predijeron las posibles formas cristalinas. De lo anterior se concluye que en la predicción de polimorfos, las herramientas matemáticas y computacionales son fundamentales y útiles, junto con la experiencia de cristalógrafos, tal como lo demuestra el artículo “Crystalline solids”, presentado en el año 2001.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención reclama específicamente la sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A, que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 20 picos característicos en el patrón de rayos X, y que se encuentra caracterizada por calorimetría diferencial de barrido. El compuesto A presenta la siguiente fórmula estructural:



Como se establece en el Capítulo Descriptivo, página 4, líneas 22 y 25, y se mencionó en mi respuesta al primer examen de fondo, la forma cristalina aquí reivindicada presenta ventajas frente a la forma ácida libre del Compuesto A, como se explica nuevamente a continuación.

Se realizó un estudio de biodisponibilidad en perros, a los que se les administró una dosis de 45mg/Kg de la forma ácida libre del Compuesto A, y la sal monopotásica cristalina anhidra de la presente invención, obteniendo los siguientes resultados:

	AUC (µM*h)		C _{max} (µM)	
	Fenol libre	Sal potásica	Fenol libre	Sal potásica
Perro Y	9.7	108.1	4.7	63.8
Perro X	56.2	245.9	26.7	120.9
Promedio	32.9	177.0	15.7	92.3

Como mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, los resultados obtenidos en este ensayo demuestran dos elementos importantes:

- en **todos** los casos, la sal potásica aquí reivindicada presentó mayor área bajo la curva que la forma ácida libre del Compuesto A, expresada como AUC, al elaborar una curva clásica de biodisponibilidad;
- en **todos** los casos, la sal potásica presentó una concentración máxima (Cmax) mayor a obtenida para la forma ácida libre del mismo compuesto. De hecho, si se evalúan sólo el promedio, la sal potásica aquí reivindicada presenta una concentración máxima (Cmax) **5.88 veces mayor** a la concentración máxima obtenida por la forma ácida libre del mismo compuesto.

Los resultados de los estudios realizados demostraron que la sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A de la presente invención, presenta menos variabilidad individuo a individuo, y una mejora considerable tanto en el parámetro AUC, como en la concentración máxima, lo que redunda en una **mejor biodisponibilidad**.

A pesar de que los anteriores resultados demuestran sin atisbo de duda las ventajas en términos de biodisponibilidad que presenta la forma cristalina aquí reivindicada, el Examinador los encuentra insuficientes, argumentando, de manera simplista, que gracias a D2 se conocía que las sales potásicas mejoran la biodisponibilidad. Sin embargo, dicho documento no enseña o siquiera se refiere a la sal potásica aquí reivindicada. De hecho, las afirmaciones del Examinador respecto a que los efectos sorprendentes de la presente invención son predecibles, sólo son evidencia de una simple generalización infundada y errónea, puesto que **no todas** las sales potásicas de los fármacos presentan mejor biodisponibilidad. La biodisponibilidad de una molécula dada sólo puede conocerse luego de realizar los estudios experimentales correspondientes.

No es apropiado generalizar respecto a la biodisponibilidad que alcanzaría un fármaco dado, pues esta característica sólo puede ser determinada mediante estudios que así lo constaten; de otra

forma, dicha creencia, sin sustento técnico y científico, podría incluso llegar a un paciente desinformado que podría ser engañado creyendo que **todas** las sales potásicas de los fármacos presentan mejores resultados que otras sales, o los compuestos en base libre.

Teniendo en cuenta lo anterior, **solicito respetuosamente al Examinador** que sustente de manera técnica y científica su afirmación que a partir de D2 se podría prever que la sal monopotásica cristalina anhidra de la presente invención presentaría mejor disponibilidad expresada en mayor área bajo la curva (AUC) y mayor concentración máxima, frente a la forma ácida libre.

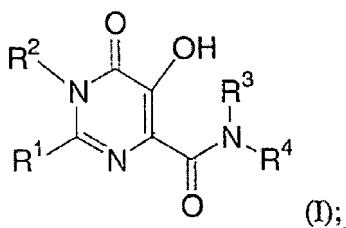
La posición del Examinador es abiertamente contraria al principio establecido por el Manual Andino de Patentes (MAP) que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente⁴. De hecho, vale la pena preguntarse ¿Qué consideran el Examinador como ventajas sorprendentes?, pues los resultados evidenciados en el Capítulo Descriptivo y en mi respuesta al primer examen de fondo sobre la mejor biodisponibilidad de la forma cristalina de la sal monopotásica anhidra de la presente invención, que demuestran ventajas y propiedades mejoradas, no han sido suficientes.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Examinador, me permito insistir en que D1 **no** revela, ni sugiere, la sal monopotásica anhidra del Compuesto A de la presente invención. De la misma forma, D1 **no** divulga o sugiere siquiera que la sal monopotásica anhidra del Compuesto A podría presentar formas cristalinas, y menos aún el cristal específico tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Contrario a los argumentos del Examinador, D1 revela un amplio número de compuestos, entre los cuales se menciona el Compuesto A y sus usos terapéuticos, solo o en combinación con otros agentes, sin proporcionar referencia alguna a que alguno de dichos compuestos presente una forma cristalina, mucho menos del Compuesto A, o incluso de la sal monopotásica anhidra del Compuesto A.

Los apartes de D1 señalados por el Examinador en su examen de fondo demuestran mi argumentación. La página 1, líneas 10-17 de D1, señala que dicho documento divulga hidroxipirimidinon-carboxamidas, de Fórmula (I):

⁴ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.



La página 11, líneas 25 a 27, establece que D1 divulga compuestos de Fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables; y la página 46, líneas 20 a 21, así como la página 161, compuesto 24, divulgan específicamente el Compuesto A como base libre y su nombre y estructura química (N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1-{[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil] amino}etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida); por último, la página 62, líneas 13 a 17, de D1, establece de manera general que los compuestos allí divulgados pueden ser administrados en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, y más adelante, se define el significado del término “sal farmacéuticamente aceptable” sin especificar siquiera posibles sales farmacéuticamente aceptables.

Evidentemente, ninguno de los apartes de D1 citados específicamente por el Examinador constituyen una divulgación, o siquiera sugerencia, respecto a la capacidad del Compuesto A de presentar formas cristalinas, y mucho menos cómo obtenerlas. A lo sumo, y como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, la persona medianamente versada en la materia a la luz de la materia divulgada en D1, habría conocido la estructura del Compuesto A, así como de otros 57 compuestos que se encuentran dentro del alcance de la Fórmula (I), sin que lo anterior brindara enseñanza alguna sobre posibles formas cristalinas de dichos compuestos. Menos aún, D1 siquiera menciona la sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A.

De nuevo, y contrario a la apreciación del Examinador, la divulgación de D1 versa de forma general sobre el Compuesto A como base libre y la posibilidad general de formar sales farmacéuticamente aceptables, así como su efecto farmacológico; sin embargo, el Examinador entiende que dichos párrafos constituyen evidencia suficiente sobre la formación específica de la forma cristalina concreta de la presente invención.

Contrario a la argumentación del Examinador, nada en D1 habría permitido que la persona medianamente versada en la materia pudiera predecir que el compuesto A presentaba formas polimórficas, y menos aún, que la forma polimórfica de la sal monopotásica anhidra (y no su forma ácida libre) resultara tener mejor biodisponibilidad, siendo por esta razón, más efectiva la forma ácida libre utilizada en el ensayo de biodisponibilidad en perros, lo cual demuestra que la

presente invención no solo es novedosa, sino que efectivamente se soluciona el objetivo técnico de la invención de forma sorprendente e inesperada.

iii) De otra parte, D2 es simplemente una referencia general y teórica que hace una revisión sobre las sales farmacéuticas, y sus diferentes efectos. Sin embargo, D2 no se refiere, divulga o sugiere específicamente que el Compuesto A, y menos aún que su sal monopotásica anhidra podría presentarse en forma cristalina, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto (caracterizadas por su patrones de difracción por rayos X en polvo y calorimetría diferencial). Así las cosas, debo insistir en que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente que reclaman sales, resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención relacionada con sales farmacéuticas, siempre haría obvia toda invención.

A partir de los argumentos del Examinador respecto a D2 y diferentes libros de texto conocidos, en los cuales asevera que “es del conocimiento común que el desarrollo de polimorfismos se realiza mediante procedimientos conocidos como práctica habitual en los estudios de preformulación de preparados farmacéuticos con el fin de variar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad y biodisponibilidad, entre otras⁵” (mi subrayado, mi negrilla), resulta importante preguntarse si en el criterio del Examinador ¿la formación de polimorfos es predecible?, ya que en su criterio una referencia general como D2 y los libros de texto “Farmacia Remington” y “Farmacotecnia teórica y práctica”, enseñarían todos los procedimientos, sin incertidumbre alguna, para obtener cualquier polimorfo de cualquier molécula, sin necesidad de experimentación alguna.

Adicionalmente, para el Examinador, D2 enseña de forma clara que todas las sales de potasio de compuestos farmacológicamente activos presentan mejor biodisponibilidad, y por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia en vista de D1 y D2, y técnicas básicas y comunes de cristalización y recristalización, habría llegado de manera obvia al polimorfo aquí reclamado.

En el criterio del Examinador, lo anterior aplica entonces para producir cualquier polimorfo. Es decir, D2 y diferentes libros de texto enseñarían concretamente cómo preparar particularmente el polimorfo aquí reivindicado. Es más, cabe preguntarse entonces si ¿es posible obtener

⁵ Oficio 17929, notificado por Fijación en Lista No. 76, de fecha 04 de marzo de 2011, folio 227, primer párrafo, líneas 1 a 6;

polimorfos de todos los compuestos conocidos? Y si ¿la formación de polimorfos es sólo la solución a un problema ajuste de condiciones para aumentar la escala y así su preparación en cantidades más grandes? En este punto, **solicito respetuosamente que el Despacho responda** específicamente las anteriores preguntas.

De manera análoga, llamo la atención del Examinador sobre el capítulo 28 del libro “Farmacia Remington”⁶, que explica extensamente la “Relación Estructura-Actividad y Diseño de Fármacos”; especificando, entre otros, el acercamiento según análogos, homólogos, la fragmentación molecular, la adición de grupos funcionales, los reemplazos por bioisósteros. Siguiendo la aproximación simplista y general del Examinador, todos los fármacos que se desarrollen utilizando los principios descritos en ese capítulo no pueden ser patentables, pues todo químico farmacéutico conoce dichos principios de relación estructura-actividad y la metodología general de diseño y desarrollo de moléculas biológicamente activas.

Contrario al entendimiento del Examinador, a lo sumo, la persona medianamente versada en la materia con el objetivo de obtener polimorfos de una molécula dada, podría intentar aplicar algunas de las miles de condiciones y solventes que se mencionan en la literatura, utilizando alguna de los miles de sales posibles (D2), pero no tendría nunca la certeza de que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, estable, ni mucho menos cuál, o prever sus propiedades y ventajas o desventajas.

iv) Lo anterior cobra importancia a la luz de lo manifestado por la Sección Primera del Consejo de Estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011⁷, en la que señala que “aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo **impredecible** era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona versada en la materia **no podía derivar en forma obvia** que tal compuesto solucionaría el problema técnico” (mi subrayado, mi resaltado).

Continúa el Alto Tribunal cuando manifiesta que “el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (**novedoso**), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (**nivel inventivo**)” (mi subrayado, mi resaltado).

⁶ “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” 20th Edition. Page 458-468.

⁷ CONSEJO DE ESTADO. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero Ponente: María Claudia Rojas Lasso.

Así las cosas, y aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso, en primer lugar, la forma polimórfica de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo y calorimetría diferencial, **no** se encontraba divulgada o siquiera enseñada en el arte previo (D1), ni tampoco la posibilidad de producir sales cristalinas del Compuesto A se encontraba siquiera sugerida en el arte previo. Es más, no existe sugerencia alguna en D1 sobre que dicha forma cristalina novedosa presentara **impredeciblemente** mejoras en la biodisponibilidad. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

También la argumentación del Examinador resulta contradictoria de pronunciamientos realizados en casos similares, donde el mismo Despacho reconoce el nivel inventivo involucrado en obtener resultados mejorados, por ejemplo argumentando que “no se encuentran indicaciones en los documentos D1 a D4⁸ que permitan llevar al experto medio en la materia a considerar que al formar la sal de tartrato del compuesto [...] de D1 o D2, se logre disminuir significativamente la higroscopicidad en comparación con la sal de clorhidrato del estado de la técnica más cercano”⁹ (Resolución 75780 de 2012, en la que se concede la patente “Sales de tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y composiciones farmacéuticas de las mismas”).

Es decir, en la Resolución 75780 de 2012 el mismo Despacho acepta que a pesar de que el arte previo enseñe el compuesto base, incluso la posibilidad de formar sales y los conocimientos teóricos sobre sales y polimorfismo, otras sales novedosas y los efectos obtenidos no pueden ser considerados obvios y predecibles. De la misma manera en el presente caso, aun cuando el arte previo divulga el Compuesto A y sus sales farmacéuticamente aceptables, la sal monopotásica cristalina anhidra reivindicada presenta **mejor biodisponibilidad**, lo cual a todas luces se constituye como un resultado mejorado, sorprendente e impredecible.

v) Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, es importante resaltar nuevamente que, contrario al criterio del Examinador, el polimorfismo es un problema vigente en particular para las industrias farmacéutica y de alimentos, ya que solamente algunos polimorfos tienen propiedades deseables (p.ej. estabilidad, propiedades de flujo

⁸ Cabe mencionar que los documentos D3 y D4 son los libros “Farmacia Remington,” y “Farmacotecnia teórica y práctica”, respectivamente.

⁹ Resolución No. 75780 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 2, último párrafo.

mejoradas, biodisponibilidad, disolución, etc), por lo que la patentabilidad de éstos se basa en las propiedades ventajosas logradas con nuevas formas cristalinas.¹⁰

No puede olvidarse que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño.¹¹

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales. Igualmente es virtualmente imposible anticipar, con aceptable grado de certeza, cuál será su estructura tridimensional, cuáles sus propiedades fisicoquímicas (tales como tasa de disolución, higroscopicidad, solubilidad, biodisponibilidad, etc.) y cuál será su estabilidad. Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto de D1 y la teoría de cristales sólidos, pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de la forma cristalina reclamada, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo.

Como evidencia de lo anterior, presenté en mi respuesta al primer examen de fondo copia del artículo “An experiment in crystal structure prediction by popular vote” de Graeme et al, como “Anexo 1”. Sin embargo, en el análisis del Examinador, las herramientas computacionales sí predijeron la forma cristalina, lo cual es evidencia de que los polimorfos sí se pueden predecir. Al respecto, difiero respetuosamente de la posición del Examinador puesto que contrario a su análisis, el artículo concluye que el estudio de las diferentes formas cristalinas de una molécula específica no es tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecir a partir de técnicas rutinarias (como lo señala el Examinador) y tampoco mediante técnicas computacionales a disposición de los expertos. Mucho menos, es posible a partir de dichas técnicas, determinar los efectos sorprendentes que dichos polimorfos puedan alcanzar, como en el presente caso, una mejor biodisponibilidad.

¹⁰ University of Minesota. <http://www.chem.umn.edu/groups/siepmann/research/phase.php>

¹¹ G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

De la misma forma, adjunté en mi respuesta al primer examen de fondo el artículo “Materials Engineering of Solid-State Dosage Forms” en donde se establece que:

“A pesar de la investigación rigurosa, nuestro conocimiento sobre nucleación y cristalización se encuentra lejos de ser completo: nuestras habilidades para predecir y controlar la morfología cristalina y el polimorfismo son decepcionantemente limitadas” (mi traducción).

En conclusión, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Examinador no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable. Si bien en los medicamentos actuales, o las moléculas candidatas a ser medicamentos, es posible encontrar múltiples formas sólidas, algunas similares, algunas drásticamente diferentes en sus características técnicas, estas formas, son todas candidatas para obtener protección vía patentes de manera individual.¹² Así las cosas, la investigación de las diferentes formas sólidas de un medicamento puede conducir al desarrollo de nuevos productos con propiedades mejoradas, tales como mayor estabilidad o mejor biodisponibilidad, las cuales resultan ventajosas y deseables en operaciones de procesamiento farmacéutico a gran escala y para el paciente, como en el presente caso.

Por último, me permito insistir en que el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica específicamente reivindicada en la presente solicitud constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una “estructura cristalina inesperada”, con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo, como bien lo señala el Examinador al establecer que dichas formas son novedosas, y además, como lo demuestran los resultados del estudio de biodisponibilidad realizado en perros, una **mejor actividad**. De nuevo, el Examinador parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.¹³

¹² Sherry L. Morissette, et. Al., “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300.

¹³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.

En conclusión, los documentos citados no proporcionan ninguna referencia a las formas cristalinas de ninguno de los compuestos allí divulgados, ni mucho menos, a la forma cristalina de la sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A reivindicada en la presente invención.

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado hasta el momento por parte de las Oficinas de Patentes de Europa, Australia, México, Japón, China y Canadá.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

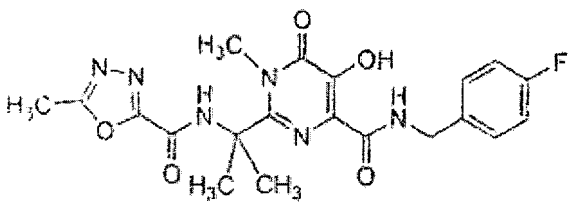
T.P. 74.295

Ancexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Patrón de rayos X para una muestra de la sal monopotásica anhidra cristalina del compuesto A.
- Copia simple notariada de la declaración juramentada de la Doctora Itzia Arroyo.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Una sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X, obtenido usando radiación de cobre $K\alpha$, que comprende los siguientes valores en grados 2Θ , en donde el Compuesto A tiene la fórmula:



Compuesto A

Posición del pico (grados 2Θ)	Intesidad relativa (%)	Espacio interplanar (Å)
5.7	100.0	15.48
19.7	31.1	4.51
20.3	28.6	4.37
25.4	26.4	3.51
27.5	23.5	3.24
22.4	14.9	3.96
12.3	14.7	7.21
26.7	13.0	3.34
15.8	12.4	5.62
15.3	11.9	5.81
30.0	11.7	2.98
23.4	10.8	3.81
15.5	10.2	5.72
17.1	10.0	5.18
25.7	9.4	3.46
24.7	9.4	3.61
28.7	9.2	3.11
22.1	8.4	4.02
25.0	8.2	3.56
27.0	8.2	3.30

2. La sal monopotásica cristalina anhidra del Compuesto A de acuerdo con las Reivindicación 1, que además se caracteriza porque muestra una curva de calorimetría

diferencial de barrido, obtenida a una velocidad de calentamiento de 10°C/min en una campana cerrada en atmósfera de nitrógeno, que muestra un único proceso endotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 279°C.

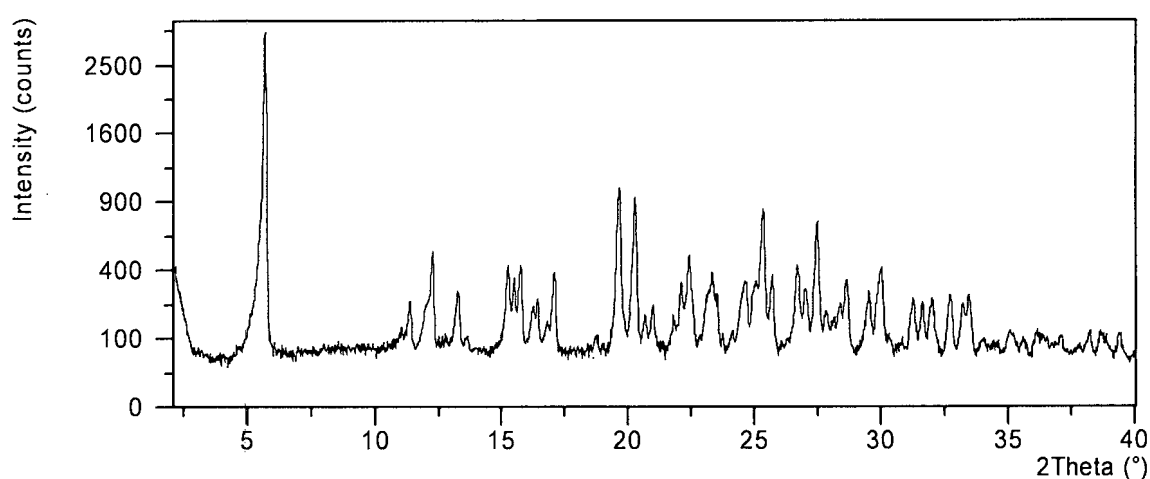
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal monopotásica del compuesto A como se ha reclamado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ANEXO 1

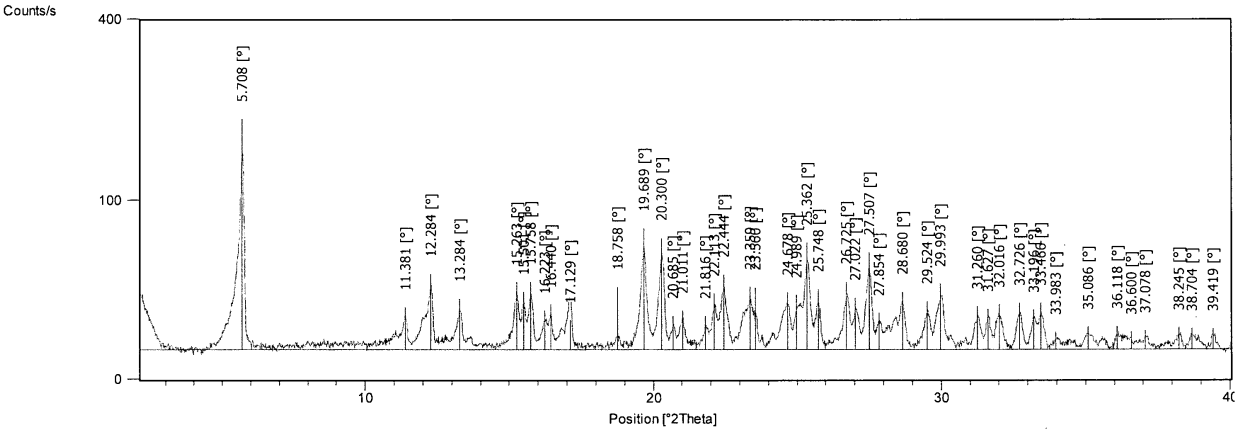
Experimental:

The XRPD pattern of Compound A crystalline potassium salt was obtained on a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3040/60 console. A PW3373/00 ceramic Cu LEF X-ray tube K-Alpha radiation was used as the source. The diffraction peak positions were calibrated using Silicon 640c (Standard Reference, $2\theta=28.44$ degrees). The experiments were analyzed at ambient condition.

Results:



X ray powder diffraction pattern of Compound A crystalline potassium Salt.



XRPD peak positions of Compound A crystalline potassium Salt.

Peak position 2-Theta (degrees)	Relative Intensity (%)	d-spacing (Å)
5.7	100.0	15.48
19.7	31.1	4.51
20.3	28.6	4.37
25.4	26.4	3.51
27.5	23.5	3.24
22.4	14.9	3.96
12.3	14.7	7.21
26.7	13.0	3.34
15.8	12.4	5.62
15.3	11.9	5.81
30.0	11.7	2.98
23.4	10.8	3.81
15.5	10.2	5.72
17.1	10.0	5.18
25.7	9.4	3.46
24.7	9.4	3.61
28.7	9.2	3.11
22.1	8.4	4.02
25.0	8.2	3.56
27.0	8.2	3.30

Selected XRPD peaks for Compound A crystalline potassium salt

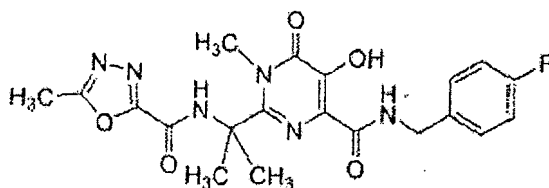
AFFIDAVIT OF DR. ITZIA ARROYO

I, Dr. Itzia Arroyo, of Jalisco, Mexico, do solemnly affirm and declare the following:

1. I am a scientist holding a doctoral degree in Materials Science and Engineering. My area of expertise is the physical characterization of drug substance. I have about 3 years of experience in solid state characterization of crystalline Active Pharmaceutical Ingredients (API). I am familiar with the synthesis and characterization of organic compounds, particularly in the form of crystals.

I joined Merck on 2008, and today I hold the position of Sr. Project Scientist at the Center for Materials Science and Engineering. My responsibilities include the physical characterization of drug substance, drug product, raw materials and intermediates including techniques such as X Ray Powder Diffraction (XRPD), thermal analysis, particle size analysis by laser diffraction methods, etc.

2. I am familiar with the subject-matter recited in Colombian patent application No. 07-055540 (which is the Colombian counterpart of WO2006/060712), and particularly with the anhydrous monopotassium crystalline salt of Compound A:



Compound A

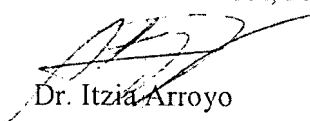
I was asked by Merck to characterize a sample of the anhydrous monopotassium crystalline salt of Compound A claimed in Colombian patent application no. 07-055540. This salt sample was made using a modified method of that which is described in the patent application, but I affirm that the sample I characterized is the exact same polymorphic potassium salt of Compound A as is claimed in Colombian patent application no. 07-055540.

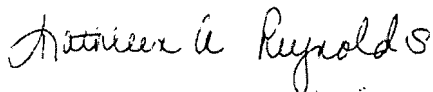
3. The test sample of the anhydrous monopotassium crystalline salt of Compound A described above was characterized by XRPD using a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3040/60 console. A PW3373/00 ceramic Cu LEF X-ray tube K-Alpha radiation was used as the source. The diffraction peak positions were calibrated using Silicon 640c (Standard Reference, $2\theta=28.44$ degrees). The sample was analyzed at ambient temperature in a room that was maintained at 23 °C to 25 °C. The corresponding spectra obtained is attached to this declaration as Appendix 1.
4. This set of data coincides almost exactly with the data in Colombian patent 07-055540 for Compound A. However, it seems that the XRPD data contained in this patent (5 peaks) for Compound A was obtained without the use of an internal standard, while the recently submitted data was obtained using an internal standard, which resulted in a slight shift of the peaks. An internal standard is used when the instrument optics and

software do not allow for z-axis displacement error correction. I am of the belief that that the shift in the relative reflection positions was caused by a z-displacement error and not any structural or polymorphic differences in the sample compound that I characterized versus the compound whose data is set forth in the patent application.

5. The XRPD data I obtained for the sample of the crystal of Compound A would universally be assumed by those skilled in the relevant art to be identical to the data in Colombian patent 07-055540 since it falls within the acceptable +/- 0.5 shift deviation, which is due to use of an internal standard.

In witness whereof, I have executed this Affidavit on this twelfth day of March, 2012.


Dr. Itzia Arroyo

 3/12/2012

KATHLEEN A. REYNOLDS
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires August 3, 2016