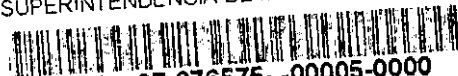


OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076575-00005-0000

Fecha: 2012-05-23 12:14:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 07-076.575

Solicitud de patente de invención titulada: "SALES DE VALNEMULINA A PARTIR DE ACIDOS ORGÁNICOS QUE CONTIENEN DE 1 A 10 ÁTOMOS DE CARBONO"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2007/000106

RESPUESTA AL OFICIO No. 02895, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 82
DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2012
(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 el Capítulo Reivindicatorio modificado, presentado el 26 de enero de 2012, en respuesta al primer examen de fondo.

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

- se eliminan las Reivindicaciones originales 2 y 3;
- se modifica la Reivindicación 1, mediante la adición de la materia de la antigua Reivindicación 3, que se limita a sales específicas de los ácidos D-tartárico y fumárico;

- se reenumeran las Reivindicaciones originales 4, 5, 6 y 7 como nuevas Reivindicaciones 2, 3, 4 y 5.

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.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 caracteriza las sales orgánicas de la invención por estar presentes en una estructura cristalina. Sin embargo, la descripción carece de información que permita determinar dichas estructuras cristalinas, pues no existen datos de espectro de difracción de rayos X, DSC, TG o cualquier otro análisis que permita establecer la estructura cristalina reclamada. El Examinador concluye que esta reivindicación carece de soporte descriptivo.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el objeto de la invención, pues este no se refiere a las formas polimórficas específicas de valnemulina que requieran una caracterización mediante pruebas físicoquímicas convencionales. Por el contrario, la presente invención se refiere a sales específicas de valnemulina y ácido D-tartárico o ácido fumárico, que se obtienen en forma de cristal, como se describe en los ejemplos. Es este hecho el que corresponde a la solución técnica que da solución al problema técnico abordado.

Esta característica es importante porque, en contraste con la técnica anterior que enseña que las pleuromutilinas no cristalizan, los inventores han desarrollado sales de adición específicas de pleuromutilinas las cuales sí cristalizan y además proporcionan ventajas en el mejoramiento de la estabilidad del ingrediente activo, en especial cuando es incorporado en alimentos para animales.

La presente invención se basa en la ventaja derivada de la buena cristalinidad de las sales de adición de la invención, es decir, una estabilidad mejorada.

Ahora bien, me permito llamar la atención del Examinador sobre los ejemplos del Capítulo Descriptivo que ilustran y sustentan la preparación detallada de las sales de tartrato y fumarato en forma de cristales blancos. Con esta información, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las instrucciones detalladas de los ejemplos (Ejemplos 1 a 3), obtendría inequívocamente el tartrato y las sales de fumarato cristalinas de la invención.

En este punto, me permito subrayar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, que en el presente caso también cubre cualquier forma física de las sales de la invención, siempre y cuando éstas guarden unidad de invención a lo largo de la solicitud.

Dado lo anterior, la característica de cristalinidad debe ser aceptada por el Examinador como parte esencial de la invención reclamada, ya que el Capítulo Descriptivo contiene suficiente información que sustenta la naturaleza química de los compuestos reclamados.

3. a- El Examinador señala que la Reivindicación 2 es más amplia que la Reivindicación 1, ya que indica que el ácido orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en ácidos mono- y di-carboxílicos puros en enantiómeros, mientras que la Reivindicación 1 presenta un número limitado de ácidos orgánicos.

b- Considero superada la anterior objeción, dado que la antigua Reivindicación 2 ha sido eliminada del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que la patente ES8606262 (D1) y el artículo Berge et al¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D1 revela valnemulina y la posibilidad de obtener sales de la misma. El Examinador menciona que la única diferencia entre la presente invención y D1 es que no se mencionan de manera específica la sal fumárica o D-tartárica preparadas en la presente invención.

De otra parte, D2 revela la lista de sales aprobadas por la FDA (sales farmacéuticamente aceptables), y también explica los principios químicos y farmacéuticos para seleccionar y producir sales adecuadas, de conformidad con las propiedades buscadas.

El Examinador concluye que la posibilidad de producir sales con el fin de mejorar la estabilidad de los compuestos es claramente sugerida en D2. De acuerdo con lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2, habría podido producir diferentes sales del compuesto de interés de D1, esperando producir formas alternativas con propiedades mejoradas.

¹ Stephen M. Berge, Lyle D. Bighley, Donald C. Monkhouse. Pharmaceutical salts. Journal of Pharmaceutical Sciences. Volumen 66, Número 1, páginas 1-19, Enero 1977.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) En primer lugar, respecto al arte previo citado, me permito señalar que D1 revela un grupo genérico de pleuromutilinas, incluyendo la valnemulina. D1 adicionalmente revela que dichas pleuromutilinas se pueden utilizar en forma de base libre o en forma de sales de adición de un ácido fisiológicamente aceptable y aún de sales cuaternarias. Las sales de adición de preferencia son los clorhidratos. La enseñanza directa de D1 es que en el caso de desear utilizar una pleuromutilina (como la valnemulina) en forma de sal de adición, debe seleccionarse un clorhidrato, el cual es una sal de adición de un ácido inorgánico. Adicionalmente, D1 no contiene la mención específica de sales cristalinas.

Ahora bien, respetuosamente me permito llamar de nuevo la atención del Examinador al hecho de que la presente solicitud de patente aborda problemas de las formulaciones de valnemulina que no son siquiera mencionados, y menos aún solucionados, en D1 y/o D2. Particularmente, se ha visto que es difícil obtener valnemulina pura y composiciones farmacéuticas de valnemulina estables, principalmente debido a que la valnemulina no se ha podido obtener en una forma cristalina adecuada. En el documento US5,545,654 (con fecha de publicación anterior a la fecha de prioridad aquí reivindicada y propiedad del mismo solicitante que D1), adjuntado al memorial de respuesta del primer requerimiento de fondo, claramente se especifica que las pleuromutilinas, como la valnemulina, a la fecha no se habían podido obtener en su forma cristalina (Columna 1, líneas 37-42). Con el objetivo de obtener valnemulina pura, dicha patente propone suministrar nuevos profármacos de pleuromutilina de Fórmula II, que tienen un grupo N-heterociclilo en lugar de un grupo amino libre, los cuales se han encontrado adecuados para cristalizar; después de la purificación de los profármacos cristalinos, dicho heterociclo debe ser removido. En consecuencia, la enseñanza clara de US5,545,654 es que las pleuromutilinas no cristalizan, sino más bien que tienen que ser convertidas previamente en un derivado de pleuromutilina N-protégido, y después de la purificación deben ser convertidas nuevamente en pleuromutilinas puras.

La presente invención ha encontrado sorprendentemente que es posible preparar derivados de valnemulina por formación de sales de las mismas con un ácido orgánico. Esta ruta ofrece una vía conveniente para la purificación de valnemulina y la formación de formulaciones estables de la misma.

En cuanto al documento D2 citado por el Examinador, éste se refiere a generalidades sobre sales farmacéuticas adecuadas y comúnmente usadas en la industria farmacéutica. Sin embargo, ni D1 ni D2, e incluso la patente US5,545,654, sugieren la posibilidad de producir las sales específicas

de los compuestos de fórmula I de la presente invención y mucho menos de la sal de valnemulina en forma cristalina.

Por último, es importante resaltar que la presente invención proporciona un aumento de la estabilidad respecto al clorhidrato conocido (ver página 7, líneas 18 a 25 y página 8, líneas 1 a 13), evidenciando el esfuerzo realizado para estabilizar la valnemulina (y aun otros representantes de la clase de pleuromutilinas), de tal manera que soportaran las temperaturas y presiones elevadas durante la producción de gránulos, sin pérdida de la sustancia activa y con una estabilidad práctica a largo plazo.

ii) De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establecen que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo y que las invenciones en el campo de la química deben considerarse como inventivas cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no predecible por una persona medianamente versada en la materia) con efectos sorprendentes o mejorados, también impredecibles a partir del arte previo², en la presente invención, las sales reclamadas gozan de nivel inventivo frente al arte previo citado por el Examinador.

No puede olvidarse que las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, es decir, que la persona medianamente versada en la materia no puede razonablemente esperar los efectos de los nuevos compuestos diseñados. En el presente caso, la persona que tiene la tarea de desarrollar formas cristalinas estables de valnemulina, no habría tenido ninguna razón para buscar enseñanzas en el arte previo citado por el Examinador, ya que estos documentos ni siquiera se refieren a las sales de valnemulina o sus propiedades de estabilidad asociadas a la cristalinidad.

Adicionalmente, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los componentes de las sales reclamadas de hecho existen. Aplicar un estándar de “posibilidad” en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

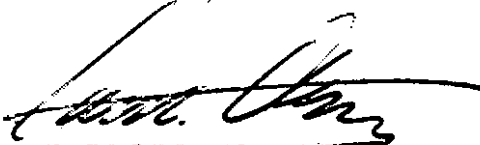
comunes u obvias, sino más bien si las sales específicamente reclamadas podrían haber sido evidentemente derivadas del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, en la fecha de prioridad, una persona medianamente versada en la materia lo que encontraría sería una invitación para intentar y usar herramientas conocidas para investigar la existencia de las sales potenciales que pueden mostrar propiedades mejoradas.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Europa, Japón, Rusia, China y México.

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 se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



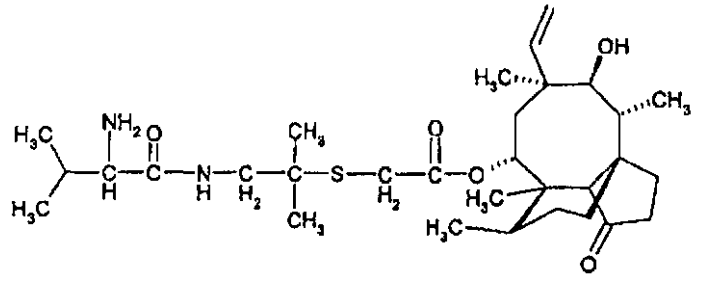
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Una sal que consiste en valnemulina de la fórmula I:



y un ácido orgánico seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido D-tartárico y ácido fumárico, caracterizada en que dicha sal está presente en forma cristalina.

2. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizadas porque el ácido orgánico es ácido D-tartárico.
3. Un aditivo de alimento para animales, que comprende una sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2.
4. Gránulos de alimento para animales, caracterizados porque contienen una cantidad activa de al menos una sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2.
5. Un aditivo de agua para beber, que comprende una sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2.
