

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. 07-104772- -00007-0000

Fecha: 2012-01-24 12:01:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.104.772
Asunto : Solicitud de Patente para:
FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA
Solicitante : **N.V. ORGANON**
Fecha de Solicitud : 05 de Octubre de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución efectuada a mi nombre por el Doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 17093 notificado por fijación en lista del 28 de Octubre de 2011.

2. Mediante el Oficio No. 17093 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 menciona que las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, puesto que no caracterizan el polimorfo a partir de los resultados de la difracción en polvo de rayos X y el patrón espectroscópico de Raman. Por otro lado, menciona que las reivindicaciones 9 y 10 no son concisas, puesto que mencionan de manera general los reactivos usados en el método de preparación reclamado.

4. Nivel Inventivo

Para la evaluación de este requisito, el Examinador ha citado las anterioridades D1 a D3, correspondiente a los documentos US 5 763 476: "*Sublingual or buccal pharmaceutical composition*"; US 4 145 434: "*Tetracyclic derivatives and pharmaceutical compositions of matter*", así como el capítulo VIII: "*Preparados farmacéuticos y su elaboración*" de la FARMACIA PRACTICA REMINGTON (páginas 1912 a 1920 y 1922 a 1923).

De esta manera, el Examinador considera que proveer una forma cristalina del maleato de asenapina y el proceso de síntesis para obtener la misma, resulta evidente para el técnico medio en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1 y D3, y D2 y D3 respectivamente; razón por la cual no se puede atribuir altura inventiva a las reivindicaciones 1 a 11.

5. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

5.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 12 reivindicaciones.

En relación con las objeciones formuladas con respecto a la falta de claridad y concisión de la presente solicitud, quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

5.1.1. Inicialmente se desea poner de presente que el nuevo capítulo reivindicatorio caracteriza la forma cristalina reivindicada en términos de los resultados de difracción en polvo de rayos X y del patrón espectroscópico de Raman, sin hacer referencia a la pureza obtenida o a otras formas cristalinas de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato.

De esta manera, el nuevo pliego reivindicatorio especifica las dimensiones de la celda unitaria incluyendo inicialmente los dos ó tres picos significativos para la caracterización de la

nueva forma cristalina ortorrómbica, toda vez que el compuesto ya era conocido. Así mismo, se puede observar que la agudeza de los picos presentados, así como la ausencia de picos atribuibles a otras formas cristalinas, demuestran la alta pureza de la forma cristalina reclamada según la presente invención.

5.1.2. Por otro lado, y con relación al método de preparación del compuesto en forma su ortorrómbica, se desea aclarar que la nueva reivindicación 7 define las dos etapas consecutivas en las que se precitan los cristales ortorrómbicos en una mezcla de agua y etanol como reactivos adicionales, en una proporción volumétrica de 9:1.

5.1.3. Con base en lo anterior, se considera que con las modificaciones y aclaraciones efectuadas se debe tener por superada las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de la Decisión 486.

5.2. Nivel Inventivo

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, el Examinador considera que los documentos D1 y D2 corresponden a los documentos del estado del arte más cercano a la presente solicitud, puesto que dichos documentos describen la asenapina en forma de base o sal de maleato y sus enantiómeros, así como su síntesis a partir de la cristalización en una mezcla de solventes. De esta manera, se concluye que proveer la forma cristalina ortorrómbica del compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato y su método de preparación resulta evidente para el técnico medio en la materia, partiendo de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, y el uso de polimorfos para obtener moléculas con mejores características fisicoquímicas y tecnológicas, como es divulgado en D3.

En este sentido, mi representada se encuentra en desacuerdo con el análisis llevado a cabo, por las siguientes razones:

5.2.1. Si bien es cierto que el documento D1 (US 5 763 476) divulga el compuesto trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol, dicho compuesto se presenta en su forma cristalina monoclinica. Ahora bien, como se demuestra en la Tabla 2 de la presente solicitud, dicha forma cristalina alcanzada bajo la mayoría de regímenes de cristalización y sistemas de solvente, resulta inestable, por lo que esta tiende a convertirse en otras formas cristalinas y en cantidades variables, dependiendo de las condiciones a las cuales se somete el compuesto. Con base en lo anterior, es posible concluir la forma monoclinica previamente conocida resulta inapropiada para su suministro como medicamento.

5.2.2. Por el contrario, la presente solicitud hace referencia a la nueva forma cristalina ortorrómbica del compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino [4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato, la cual demuestra propiedades ventajosas que permiten su utilización eficaz en medicamentos. En este sentido, la forma ortorrómbica reclamada en la presente solicitud demuestra ser estable, manteniendo su pureza y estructura cristalina independiente de las condiciones a las que se someta el compuesto. De la misma manera, dicha forma cristalina es la única que presenta los perfiles de solubilidad necesarios para la administración del compuesto de manera sublingual. Por lo tanto, contrario a lo afirmado por su Despacho, el objeto de la presente solicitud si presenta ventajas sorprendentes sobre la forma monoclinica del compuesto, tal y como es reclamado en la anterioridad citada D1.

5.2.3. Por otro lado, haciendo referencia a las enseñanzas del documento D3, se desea aclarar que el hecho de que se trate de conocer un fenómeno particular que existe bajo algunas circunstancias y para algunas sustancias, de ninguna manera garantiza que, incluso con la búsqueda más diligente, se aplique a cada circunstancia particular. De esta forma, si bien es cierto que algunos compuestos cristalinos presentan el fenómeno de polimorfismo, no se puede conocer de antemano cuales serán las formas polimórficas obtenibles para un compuesto dado, ni sus características fisicoquímicas. Por lo tanto, las posibles formas cristalinas del compuesto reclamado resultaban impredecibles con relación al número de polimorfismos, su estabilidad y su comportamiento. De esta forma, una forma cristalina que presente propiedades mejoradas como es el caso de la presente invención comprende una invención en sí, la cual, de acuerdo con su naturaleza intrínseca, cumple con el requisito de nivel inventivo.

5.2.4. Ahora bien, y con respecto al hecho que el método de preparación resulta obvio a partir de las enseñanzas de D2 y D3, se llama la atención del Señor Examinador a los ejemplos 2 y 4 de la presente solicitud, los cuales demuestran que la forma monoclinica del compuesto, se obtiene por precipitación en una solución de cloruro de metileno y agua.

Por el contrario, y como se puede observar en los ejemplos 3 y 5, las muestras puras de la forma cristalina ortorrómbica de acuerdo a la invención bajo estudio sólo pueden obtenerse a partir de una solución que comprende aproximadamente un 90% vol de etanol y un 10% vol de agua. Haciendo énfasis en el ejemplo 2, el cual hace uso de una solución ligeramente por fuera de la relación 9:1 (91% vol EtOH / agua 9.4% vol), se observa un aumento en la proporción obtenida de la forma monoclinica indeseable junto con la forma cristalina ortorrómbica.

Así las cosas, es posible concluir que el uso de una solución de cloruro de metileno y agua no da los indicios necesario para que una persona versada en la materia infiera de manera obvia que la mezcla de etanol / agua, o cualquier otra mezcla de disolventes, proporcione la forma cristalina ortorrómbica específica reclamada en la presente solicitud, la cual resultaba desconocida hasta su divulgación en la presente solicitud. Adicionalmente, las enseñanzas de las anterioridades citadas no presentan indicio alguno que lleve a la utilización de la proporción volumétrica de 9:1.

5.2.5. En vista de lo anterior, se considera que D1, D2 y D3 tomados individualmente o en combinación, resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia todas las características de la presente invención, ya que estos no dan indicios suficientes sobre como solucionar los problemas relacionados con la pureza, solubilidad y estabilidad del compuesto.

Dado lo anterior, consideramos que las anterioridades citadas por el Examinador no pueden ser consideradas como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente invención y por ende, la objeción a este respecto debe tenerse por superada.

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

- Copia autenticada de la sustitución del poder otorgado por la Sociedad Solicitante que 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.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por valor de \$ 60.000 por dos (2) reivindicaciones adicional después de la décima reivindicación.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-00299-841-015-9

COLO-00299-264-003-3

LLGILLGID-209101\WPCL0299

No. M-2012-209101\LLG

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** N.V. ORGANON

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos.

Dirección: Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holanda**Domicilio:** 5349 AB Oss
Holanda**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
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: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 07.104.772

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 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. 12-003481**Fecha:** 13 de enero de 2012**Comprobante de pago No.** 12-003482**Fecha:** 13 de enero de 2012

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$60.000.00.
- ☐ 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: Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LLG

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : N.V. ORGANON

Poder conferido el : 22/08/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

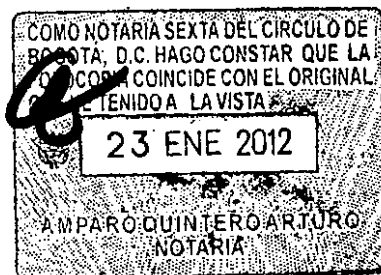
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

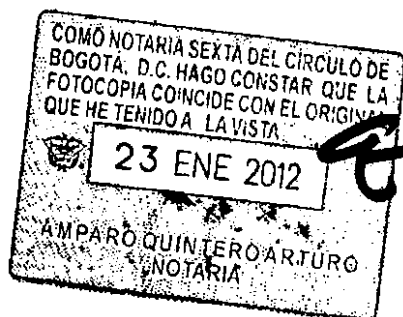
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante Mí **MARÍA FERNANDA CASAS COLL** **21 OCT 2009**
NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Compareció (eron) *[Handwritten signatures]*
[Handwritten: 38219731929]
[Handwritten: 51176341782355]
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
Y declaró(eron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia

[Handwritten signature]
[Handwritten: Lic. Clemencia G. G. G.]



REIVINDICACIONES

1. Una cantidad aislada de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato en forma de cristal ortorrómbico, en donde dicha forma cristalina ortorrómbica presenta un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha$ con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5° y 15.7° .
2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha$ con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5° , 15.7° , 18.3° , 19.0° , 22.2° , 23.2° y 27.5° .
3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha$ con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5° , 15.7° , 18.3° , 19.0° , 20.3° , 20.8° , 22.2° , 23.2° , 25.6° y 27.5° .
4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por un patrón espectroscópico Raman con picos en valores de 2888 cm^{-1} y 824 cm^{-1} .
5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por un patrón espectroscópico Raman con picos en valores de 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 824 cm^{-1} y 717 cm^{-1} .
6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por un patrón espectroscópico Raman con picos en valores de 3072 cm^{-1} , 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2909 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 1245 cm^{-1} , 824 cm^{-1} , 747 cm^{-1} , 717 cm^{-1} y 194 cm^{-1} .
7. Un método de preparación de la forma ortorrómbica cristalina de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato, que comprende:
 - (i) proporcionar una solución de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato en una mezcla de etanol/agua en una proporción de volumen del 9:1, y
 - (ii) enfriar la solución lentamente revolviendo para precipitar los cristales ortorrómbicos.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde los cristales ortorrómbicos de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol(Z)-2-butenodioato presentan forma de microcristales.

9. La forma de microcristales del compuesto de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado porque la distribución de tamaño presenta un valor d95 igual a 100 μm o menos.

10. La forma de microcristales del compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, caracterizado porque la distribución de tamaño presenta un valor d95 igual a 50 μm o menos.

11. La forma de microcristales del compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, caracterizado porque la distribución de tamaño presenta un valor d95 igual a 30 μm o menos.

12. El compuesto de la reivindicación 9, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación Cuka con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5°, 15.7°, 18.3°, 19.0°, 22.2°, 23.2°, 25.6° y 27.5°.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 003481

Bogotá D.C., Enero 13 de 2012 - 16:48:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470912	13/01/2012	46.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104772- -00007-0000

Fecha: 2012-01-24 12:01:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

COLO: 00299-841-015-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 13 de 2012 - 16:48:13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 003482

Bogotá D.C., Enero 13 de 2012 - 16:48:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470912	13/01/2012	46.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***

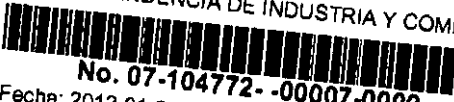
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				<u>\$30.000.00</u>

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104772-00007-0000

Fecha: 2012-01-24 12:01:01 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

0010: 00299-841-015-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 13 de 2012 - 16:48:13