

As. 105.388

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 07 110 393- solicitud de patente de invención a favor de EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. Título **SALES DE MONO-LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL CON UN ANILLO DE TRIAZOL Y UN GRUPO 2,4-DIFLUOROFENILO.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al concepto técnico numero 1176 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 20 de mayo de 2011.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio de 1-15 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

1. Claridad

En primer lugar, es importante señalar que las reivindicaciones objetadas por contener materia exenta de patentabilidad han sido eliminadas. Así, las reivindicaciones 14 y 31-33 referentes a un método de tratamiento y las reivindicaciones 42-43 referentes a un uso, no se encuentran presentes en el nuevo pliego reivindicatorio.

Respecto a la objeción por falta de claridad en cuanto a los términos *sal* y *solvato* deseamos puntualizar lo siguiente:

Los solvatos son sólidos cristalinos que contienen cantidades estequiométricas de un solvente, incorporado dentro de la estructura cristalina. Así, si el solvente incorporado es agua, entonces los solvatos resultantes son denominados hidratos. Adicionalmente, el término *sal* farmacéuticamente aceptable se usa para referirse a un fármaco ionizable que se combina con otro ion para formar un complejo neutro. La selección de sales se ha convertido en un procedimiento estándar para un técnico versado en la materia, por lo que usualmente no se especifica la sal específica a usar. Esto es, existen diferentes iones que se utilizan de manera análoga en la industria farmacéutica para estabilizar fármacos. La selección de solvatos se especifica detalladamente en la descripción, además la reivindicación 5 del nuevo pliego enseña tres solvatos que representan realizaciones particulares de la invención. De esta forma, no consideramos necesario especificar estos términos en la reivindicación 1 en la medida que se estaría restringiendo innecesariamente el alcance de la invención.

Considerando lo anterior y la eliminación de la también objetada reivindicación 9, creemos que se han superado de esta manera las objeciones relativas a claridad de la presente solicitud.

2. Nivel Inventivo

Ahora en cuanto a las objeciones por nivel inventivo, las composiciones reivindicadas exhiben propiedades superiores e inesperadas en comparación con aquellas citadas como anterioridades, lo cual se demostrará a continuación.

El documento WO0152852 (D1) revela como realización preferida de dicha invención el compuesto (2R-3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2- [(dihidrogeno fosfonoxi)metoxi]butano, y en donde las sales de t-butilamina y lisina se prefieren especialmente porque pueden obtenerse como un solo sólido polimorfo cristalino de alta pureza con buena solubilidad y estabilidad (Pg. 10, descripción D1). Sin embargo, como se hace explícito en la descripción de esta invención, los fármacos revelados en D1 no pueden utilizarse fácilmente para la administración oral. Es entonces que se hace necesario suministrar compuestos derivados de azol con mejorada solubilidad, higroscopicidad y mayor estabilidad, útiles en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Es así como los compuestos reivindicados en la presente invención, han demostrado tener las características ya mencionadas. Esto lleva específicamente a que dichos compuestos tengan, inesperadamente, una estabilidad mejorada con menor higroscopicidad, lo que resulta en una mejor manipulación durante la fabricación, en tanto que mantiene una solubilidad apropiada para su uso por vía oral, tópica o parental. Esto queda demostrado en la descripción, específicamente en las figuras 1 a 4. Particularmente, en las figuras 1 y 2 se puede observar que la absorción de humedad del solvato o sal de mono-lisina como la reivindicada es comparable a aquella del solvato o sal de bis-lisina a valores de humedad relativa bajos, por ejemplo, de 0 a 50% RH, pero es sorprendentemente mucho menor a valores de humedad relativa superiores a 50% RH. Una buena prueba de la anterior observación, corresponde al cambio de 2-3% en peso a 60% RH para el monoetanolato de mono-lisina comparado con un cambio de 10% en peso para el monoetanolato de bis-lisina a un porcentaje de humedad relativa equivalente. Esto evidentemente demuestra que la absorción de humedad de la sal de bis lisina es mucho mayor que la absorción de humedad de la sal de mono lisina en la medida que el cambio en peso es superior en el caso de la sal de bislisina.

Como consecuencia, comparado con los compuestos de sales de bis-lisina, los compuestos de sales de mono-lisina (como los reivindicados en la presente invención) tienen un manejo y absorción de humedad inesperadamente mejorados, en condiciones de humedad relativamente alta y también a altas temperaturas, como se evidencia en las figuras 1 a 4.

En este orden de ideas, la baja higroscopicidad de la sal de monolisina reivindicada proporciona a su vez estabilidad física y manipulación del material que hace que sus sales y solvatos sean adecuados como sólidos orales y como formas de dosificación intravenosa. Otra ventaja importante de la sal o solvato de mono-lisina, además de su estabilidad física mejorada, es la carga de fármaco reducida y por consiguiente la mejor procesabilidad.

En conclusión, la solución planteada en la presente invención ofrece mejoras inesperadas con los compuestos reivindicados y resuelve de manera efectiva el problema técnico planteado en la medida que la presente invención proporciona compuestos derivados de azol con mejor estabilidad y solubilidad. De esta manera, la resolución del problema planteado no resulta obvia para una persona versada en la materia, sino que requiere una investigación considerable y un nivel inventivo elevado.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

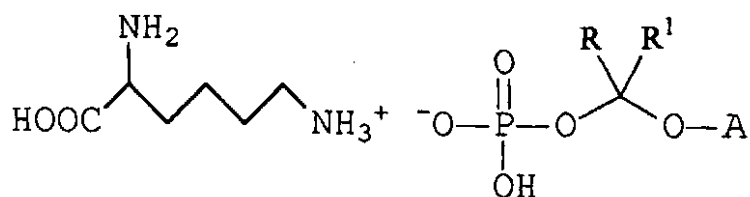
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

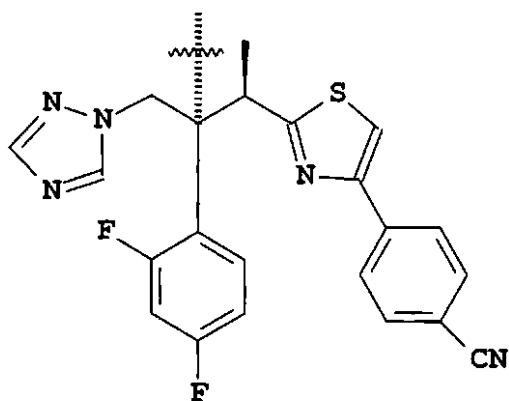
REIVINDICACIONES

1. Una sal de mono-lisina de un compuesto de fórmula I, o un solvato de la misma:

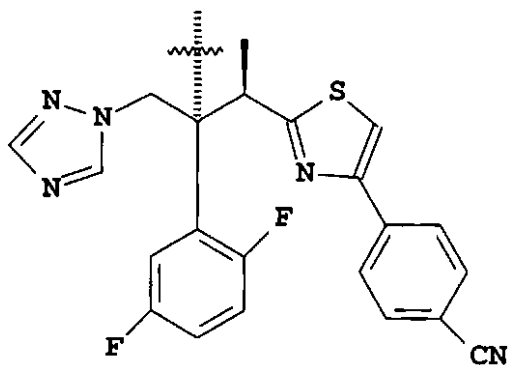


I

en la cual cada uno de R y R¹ es un hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y A se selecciona del grupo constituido por:

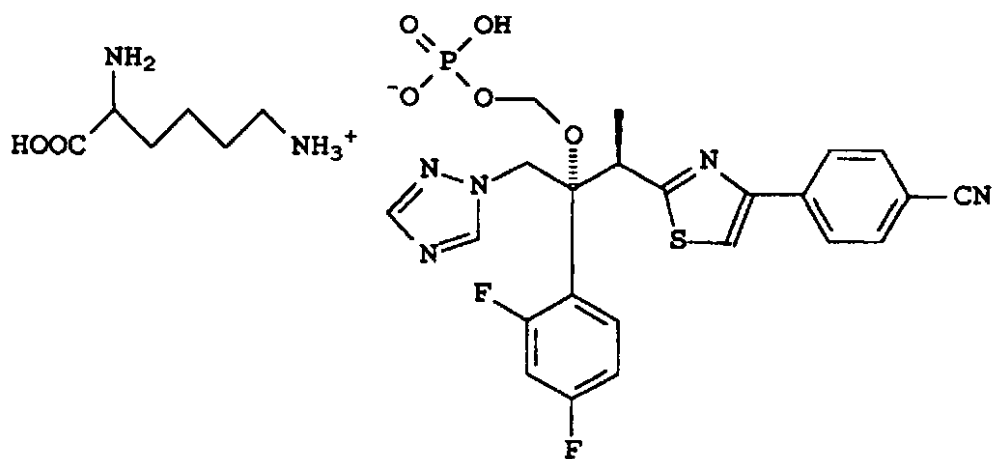


o



2. La sal de mono-lisina o solvato de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual cada uno de R y R¹ de la fórmula I es hidrógeno.

3. Una sal de mono-lisina de dihidrogeno-fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,4-difluo-rofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo que tiene la estructura:



o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. La sal de mono-lisina o solvato de la misma de acuerdo con la reivindicación 3, encontrándose dicha sal o solvato de la misma en forma cristalina.

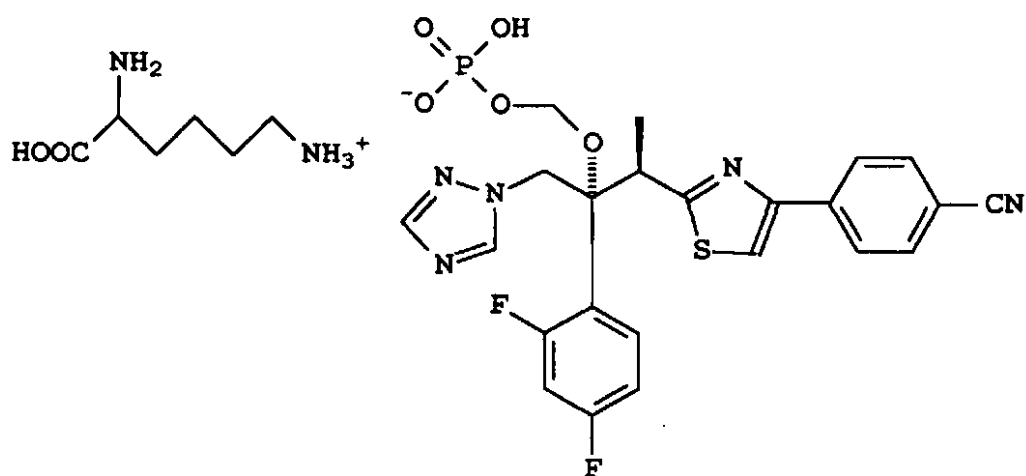
5. Un solvato de la sal de mono-lisina de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho solvato de la misma es un solvato de etanol, un solvato de alcohol isopropílico, o un solvato de alcohol n-propílico.

6. Un solvato de etanol de acuerdo con la reivindicación 3.

7. Una composición farmacéutica que comprende:
una cantidad eficaz de la sal de mono-lisina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o el solvato farmacéuticamente aceptable de la misma;
y
un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

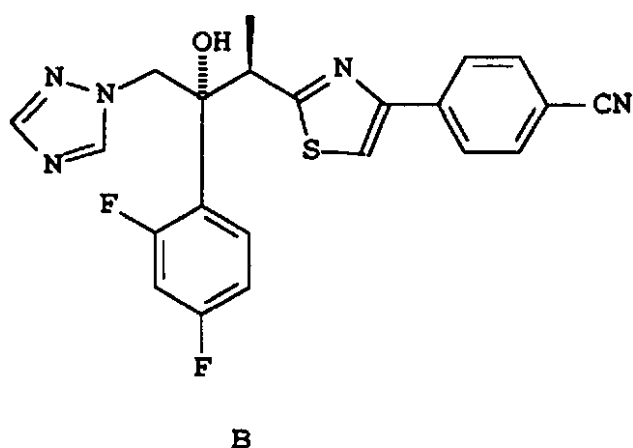
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición es una tableta, cápsula, polvo, solución, suspensión, emulsión, ungüento, loción, crema o spray.

9. Un proceso para la preparación de una sal de mono-lisina soluble en agua de la fórmula siguiente:

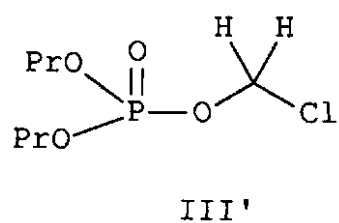


comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula B:

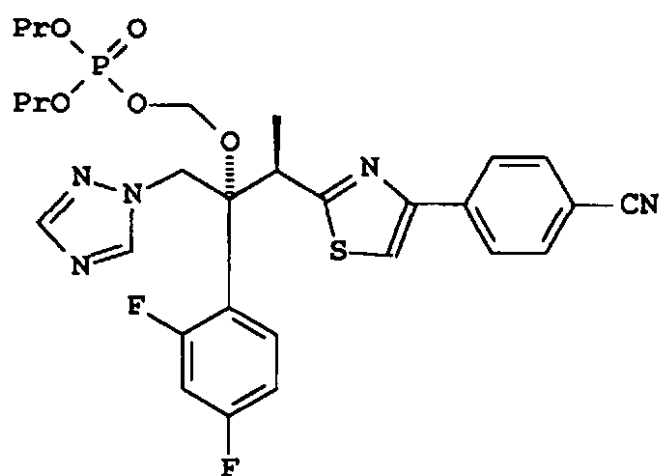


con un compuesto de fórmula III':



en donde Pr de la fórmula III' representa un grupo protector hidroxilo;

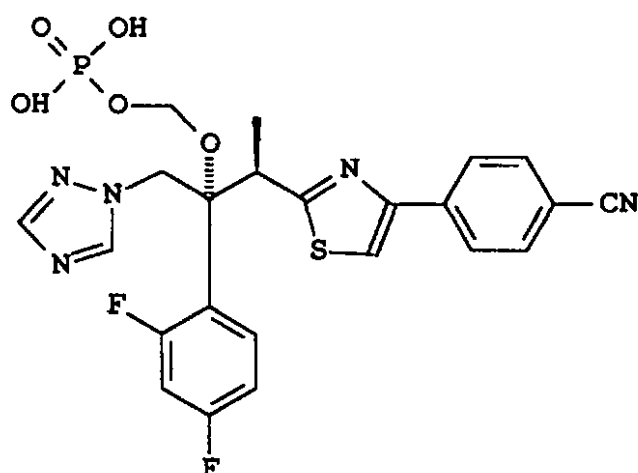
dicha reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base a una temperatura de aproximadamente 25°C a 50°C para formar un primer compuesto intermedio de fórmula IV':



IV'

en donde Pr de la fórmula IV' representa un grupo protector hidroxilo;

(b) eliminar los grupos protectores Pr de la fórmula IV' con un disolvente orgánico para formar un segundo compuesto intermedio de fórmula V':



V'

y

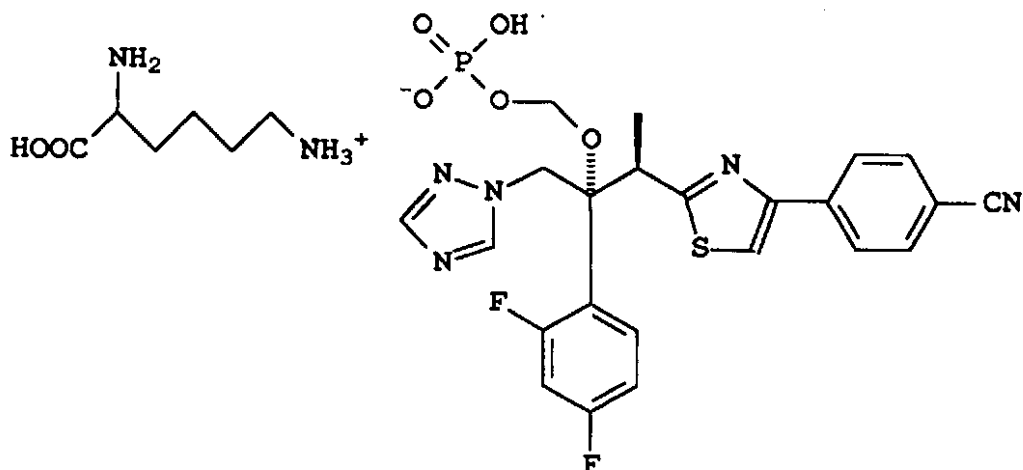
(c) hacer reaccionar dicho segundo compuesto intermedio de fórmula V' con lisina en un disolvente a un pH comprendido en el intervalo de 4,2-5,5 para producir dicha sal de mono-lisina.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual el grupo protector Pr es butilo terciario.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el cual el disolvente en el paso (a) es tetrahidrofurano.

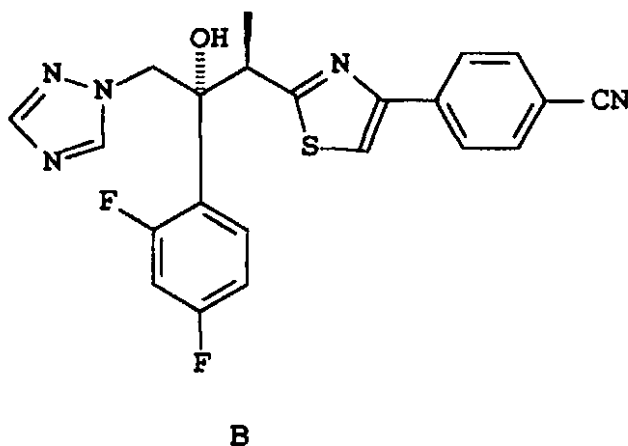
12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el cual la base utilizada en el paso (a) es hidruro de sodio.

13. Un proceso para la preparación de un solvato soluble en agua de una sal de mono-lisina, teniendo dicha sal de mono-lisina la fórmula:

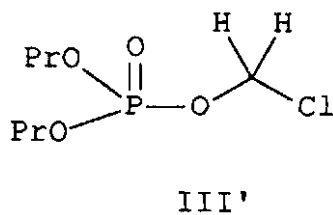


comprendiendo dicho método:

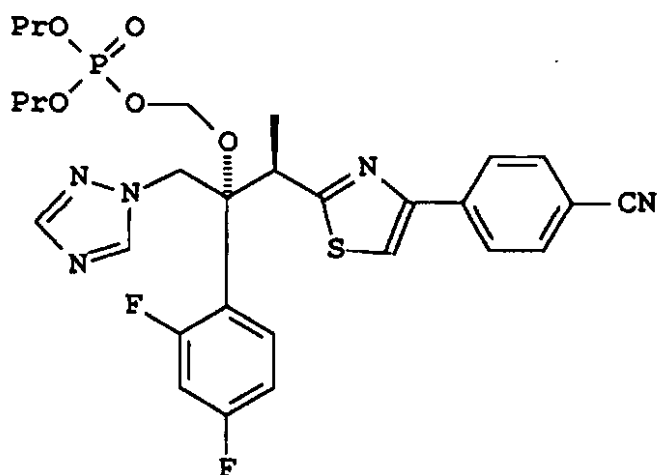
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula B:



con un compuesto de fórmula III':



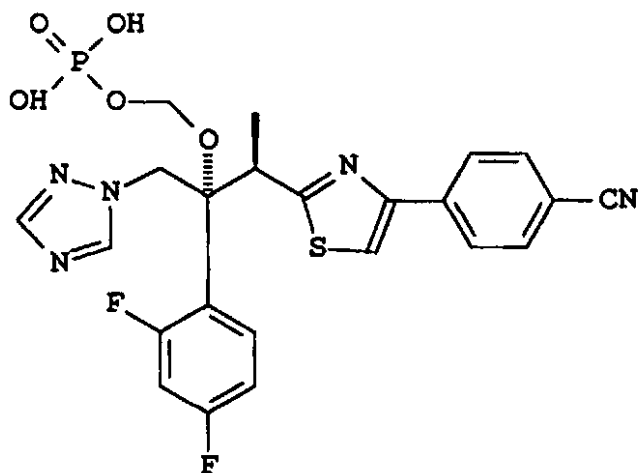
en donde Pr de la fórmula III' representa un grupo protector hidroxilo; dicha reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base a una temperatura de aproximadamente 25°C a 50°C para formar un primer compuesto intermedio de fórmula IV':



IV'

en donde Pr de la fórmula IV' representa un grupo protector hidroxilo;

(b) eliminar los grupos protectores Pr de la fórmula IV' con disolvente orgánico para formar un segundo compuesto intermedio de fórmula V':



V'

;

(c) hacer reaccionar dicho segundo compuesto intermedio de fórmula V' con lisina en un disolvente a un pH comprendido en el intervalo de 4,2-5,5 para producir la sal de mono-lisina; y

(d) cristalizar dicha sal de mono-lisina en un disolvente para producir el solvato de dicha sal de mono-lisina.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el disolvente en el paso (d) es etanol acuoso, alcohol isopropílico acuoso, o alcohol n-propílico acuoso.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el disolvente en el paso (d) es etanol acuoso.