

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00016-0000

Fecha: 2014-03-13 16:40:34
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 12

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Alejandro Moure
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-134.575

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS

OTRAS FORMAS DE LAS SALES DE ÁCIDO LÁCTICO DE 4-AMINO-

5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1H-BENCIMIDAZOL-2-

IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000192

RESPUESTA AL OFICIO No. 20851, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 044

DE FECHA 05 DE NOVIEMBRE DE 2013

(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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente de fecha 14 de diciembre de 2011.

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se han eliminado las Reivindicaciones 2, 4, 7 a 12, 16, 17 y 19 a 22;
- se elimina la expresión “o un tautómero del mismo”;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas Reivindicaciones 1 y 2, en donde se incluye información de los 3 picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 3, e incluye información de los 3 picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Reivindicación 1;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 3 a 6, las cuales encuentran soporte en la página 13 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 7 corresponde a la antigua Reivindicación 5, en donde se restringe la temperatura de la isoterma a 155°C;
- las nuevas Reivindicaciones 8 y 9 reclaman composiciones con un porcentaje específico del hidrato de acuerdo con la página 14 del Capítulo Descriptivo, adicionalmente incluye información de los 3 picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Reivindicación 1;
- la nueva Reivindicación 10 corresponde a la antigua Reivindicación 13, la cual ahora es dependiente de las Reivindicaciones 1 a 7;
- la nueva Reivindicación 11 corresponde a la antigua Reivindicación 14, la cual ahora es dependiente de las Reivindicaciones 1 a 7, donde se limita el contenido de agua en la solución a emplear (5–20%) y se especifica el tipo de compuesto orgánico a utilizar en la producción del hidrato reclamado de acuerdo con la antigua Reivindicación 15;
- la nueva Reivindicación 12 corresponde a la antigua Reivindicación 16;
- la nueva Reivindicación 13 corresponde a la antigua Reivindicación 18 la cual ahora es dependiente de las Reivindicaciones 1 a 7.

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 drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- i) La Examinadora señala que las Reivindicaciones 7 a 12 y 13 no son claras, debido a que mencionan que el compuesto activo se encuentra presente en un porcentaje dado, lo que no permite elucidar a qué corresponde el porcentaje restante. Es decir, no se caracteriza la composición de acuerdo con sus componentes.

De otra parte, la Reivindicación 13 es dependiente de la Reivindicación 50, lo cual no tiene sentido debido a que el Capítulo Reivindicatorio cuenta con 21 reivindicaciones solamente.

ii) La Examinadora sostiene que la Reivindicación 14 no es clara en la medida que reclama un rango de volumen de agua comprendido entre el 50 y el 20%, y el método de las páginas 103 y 104 especifican un rango de temperatura es de 20°C – 50°C y no hasta 60°C.

iii) La Examinadora afirma que las Reivindicaciones 17 y sus dependientes 18–21, se refieren a una composición caracterizada por su método de preparación, lo que no es procedente, debido a que las composiciones se deben caracterizar según sus componentes.

b- En respuesta a las observaciones formuladas por la Examinadora, me permito anotar lo siguiente:

i) Considero superada la objeción respecto de las Reivindicaciones 7 a 12, en la medida que ésta se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En relación con la Reivindicación 13 (actual Reivindicación 10), me permito indicar que dicha reivindicación es ahora dependiente de las Reivindicaciones 1 a 7.

ii) En cuanto a la actual Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 14), llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre la página 15 del Capítulo Descriptivo, líneas 15 a 20, en donde se define que *“la Forma B es preparada por la suspensión de la Forma A en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de alrededor de **20 °C hasta alrededor de 60 °C**, donde dicha agua está presente en dicha solución en una cantidad de alrededor **del 5% hasta alrededor del 20%** por volumen”* (mi negrilla y subrayado) con lo que se evidencia que la Reivindicación encuentra soporte en la Descripción frente al rango de temperatura que se puede emplear en la producción del polimorfo.

Ahora bien, respecto al contenido de agua de la solución, me permito destacar que la Reivindicación 11 ha sido modificada con el fin de corregir el error en el Capítulo Reivindicatorio

anterior, de manera que ahora reclama una solución con un contenido de agua que varía desde el 5 hasta el 20% en volumen, con lo cual la Reivindicación en su totalidad se encuentra soportada en el Capítulo Descriptivo.

iii) Respecto a las Reivindicaciones 17 a 21, considero que se ha superado la objeción pendiente, en la medida que las Reivindicaciones 17 y 19 a 22 han sido eliminadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- La Examinadora argumenta que la publicación WO2004043389 (D1) y los documentos “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids” (D2) y el Capítulo 76 “Preformulación polimorfismo” del libro Farmacia Práctica de Remington Vol. 2, Edición 17 (D3), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1-21 de la presente invención.

i) La Examinadora evalúa el nivel inventivo de la presente solicitud a partir de la metodología empleada por la Dra. Sofía Papathoma (Patenting Polymorphs at the European Patent Office¹). A partir de dicho análisis, la Examinadora establece que D1 es el arte previo más cercano a la presente invención debido a que divulga un compuesto de Formula I y composiciones farmacéuticas del mismo.

En relación con la información proporcionada en respuesta al primer examen de fondo con resultados de análisis de difracción de rayos X, DSC y DVS, la Examinadora sostiene que dichos datos no son propiamente divulgados por la presente solicitud y no tienen suficiente soporte estadístico que permita concluir que el compuesto reclamado por la presente invención tenga una higroscopicidad mejorada. Debido a esto, la Examinadora considera que no hay una comparación suficiente que permita demostrar la efectividad incrementada del compuesto reclamado en esta solicitud.

La Examinadora también argumenta que D2 enseña estrategias para desarrollar y acelerar la búsqueda de nuevos polimorfos, como la cristalización de alto rendimiento (HT), que incluyen diferentes formas salinas, co-cristales, hidratos y solvatos que tienen cierto impacto en la propiedades biológicas y fisicoquímicas del compuesto final.

¹ Sofía Papathoma, Ph.D., Patenting Polymorphs at the European Patent Office, 2006 (Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/40453447/Patenting-Polymorphs-at-the-European-Patent-Office>)

La Examinadora concluye que la Reivindicación 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo frente a D1 y D2.

ii) Acerca de la Reivindicación 14, la Examinadora afirma que D1 divulga un método que comprende los pasos de:

- a) disolver una molécula base en una solución de agua/etanol con un contenido de agua del 22%; y
- b) calentar dicha solución entre 60-80°C:

Adicionalmente, la Examinadora señala que D3 enseña que vez se establece que una molécula puede estar en forma de varios polimorfos, las condiciones de cristalización de dichos polimorfos resultan obvias.

La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia entendería el polimorfismo como una tarea rutinaria para superar las dificultades de estabilidad de los compuestos farmacéuticos debida a la transformación de los cristales en las etapas de compresión, molienda o mezclado en un proceso productivo. Dicha tarea rutinaria implica la investigación de la cantidad y tipo de los polimorfos y el grado de estabilidad de los mismos (estabilidad térmica, solubilidad, estabilidad física durante el procesamiento de fármacos en las etapas productivas, etc.). Por lo cual, la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 – D3.

b- i) Para empezar, es importante señalar que si bien D1 divulga la sal del ácido láctico del compuesto de Fórmula I de la presente invención (Ejemplo 7), dicho documento no enseña ni sugiere el hidrato de la sal de dicho compuesto y menos aún formas cristalinas del mismo.

D1 simplemente se refiere de forma general a compuestos de Fórmula I, e incluso a diferentes sales del mismo, pero sin embargo, **no** contiene referencia específica alguna, enseñanza o sugerencia que dicho compuesto puede presentar diferentes formas cristalinas estables de sus hidratos. Es más, D1 ni siquiera divulga la posibilidad de obtener formas cristalinas de dicho compuesto o su sal de ácido láctico.

Adicionalmente, D1 **no** describe su configuración estructural caracterizada mediante los patrones de difracción de rayos X que se definen en la Reivindicación 1, tampoco sugiere cómo obtener la

forma cristalina específica de un hidrato de la sal de ácido láctico (Forma B), ni brinda expectativas sobre los efectos técnicos que esta forma particular proporcionaría.

De igual manera, el proceso divulgado por D1 no especifica que la molécula base que se disuelve en la solución de agua/etanol sea la forma A, como se indica en la presente invención.

Al respecto, me permito presentar los siguientes resultados comparativos de las propiedades de la forma A (divulgada por D1) y las del polimorfo de la presente solicitud (forma B), en pruebas de estabilidad de ambos compuestos, las cuales se realizaron de la siguiente manera:

- a)

se tomaron muestras en polvo de los compuestos (Formas A y B) y se ubicaron en un desecador con humedad relativa ajustada;
- b)

las muestras se almacenaron a temperatura ambiente durante dos semanas;
- c)

las pruebas realizadas fueron un análisis termogravimétrico y un análisis de difracción de rayos X.

Los resultados mostrados a continuación corresponden al contenido de agua en peso para cada uno de los compuestos (resultados de la termogravimetría) y el análisis de la difracción de rayos X (XRPD) a diferentes condiciones de humedad (45%, 75% y 92% de humedad relativa):

	Forma divulgada en el Ejemplo 7, D1		Forma B	
	TG	XRPD	TG	XRPD
45% RH	< 0.05%	A	3.5%	B
75% RH	< 0.05%	A	3.6%	B
92% RH	1.5%	A + picos a 3.5°, 7°	3.7%	B

Lo anterior demuestra que la forma B es mucho más estable que la forma A, toda vez que al someter las muestras a una condición de humedad superior al 90%, la forma A experimenta una drástica modificación en su estructura (como se evidencia por los dos picos que aparecen en el espectro de la forma A mediante el análisis de XRPD), mientras que la forma B de la invención conserva su identidad y el contenido de agua de la misma permanece prácticamente inalterado. Por otro lado, el TG se mantuvo estable para la Forma B en RH de 45%, 75% e incluso al 92% de humedad relativa.

La inesperada estabilidad de la forma B evidencia que el compuesto reivindicado es altamente resistente al cambio polimórfico, como se menciona en la página 105 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, en donde se explica que además de no absorber agua adicional para formar un hidrato superior, la forma B, en caso de ser completamente deshidratada (en un ambiente de 0% de humedad relativa), conserva su identidad y estructura intactas. Es decir, la forma B (reclamada por la presente solicitud), al actuar como un hidrato de canal típico es mucho más estable comparado con otros polimorfos del mismo compuesto dado que no hay interacciones significativas entre la estructura del polimorfo y el agua circundante.

De nuevo, en el caso en estudio, me permito anotar que el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica específicamente reivindicada en la presente solicitud, y la especificidad de los métodos reclamados y sus condiciones, constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una estructura cristalina nueva e inesperada, con efectos técnicos impredecibles, con lo cual se cumple el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. Sin embargo, la Examinadora 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.²

Las propiedades sorprendentes expuestas por la forma B, no pudieron haber sido predichas ni deducidas a partir de las enseñanzas del arte previo, por esto, la forma B, que reviste nivel inventivo, resulta inesperadamente útil en la preparación de formulaciones farmacéuticas mejoradas que comprendan la sal del ácido láctico del compuesto de fórmula I.

ii) Ahora bien, frente a los argumentos propuestos por la Examinadora frente al nivel inventivo de la presente solicitud con base a las enseñanzas de D2 y D3, me permito señalar 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

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

de una fórmula molecular; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño³,

Ahora bien, si estos documentos (D2 y D3) dan a conocer generalidades acerca de los polimorfos en el campo farmacéutico, así como ciertas técnicas de síntesis de polimorfos, dichos documentos no sugieren ni ilustran de manera explícita cómo obtener el polimorfo reclamado por la presente invención, ni motivarían a una persona medianamente versada en la materia a obtener el compuesto reclamado por la presente solicitud (particularmente la forma B). La Examinadora reconocerá que al utilizar el proceso de la Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 14) con diferentes reactivos, como se proyecta de manera general en el arte previo citado, se obtendrían indistintas formas cristalinas, sin poder predecir las propiedades o atributos particulares de ninguna de las mismas, mientras que al utilizar este procedimiento específicamente con los materiales ilustrados por la solicitud, es posible obtener una forma cristalina mejorada, lo cual hace que su procedimiento de obtención resulte también inventivo a la luz de las propiedades de su producto.

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. La Examinadora 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.⁴ 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, que resultan ventajosos y deseables en operaciones de procesamiento farmacéutico a gran escala.

iii) Considero además que la Exmainadora debe tener en cuenta que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que las formas polimórficas reivindicadas existen. Esta

³ G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

⁴ 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.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si hay otras formas físicas (formas cristalinas), no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.**

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar inequívocamente a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer 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

I.MB

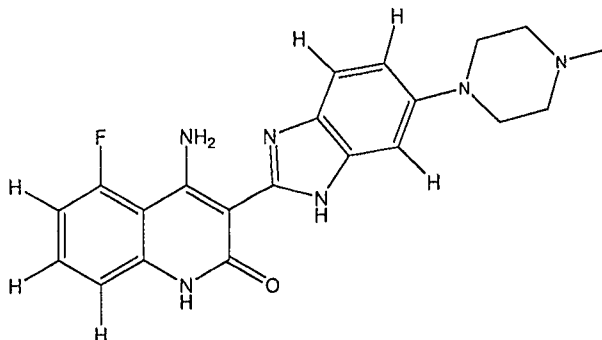
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de fondo)

1. Un monohidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I:



I

que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en 17.6° , 19.3° y 26.0° .

2. El hidrato de la Reivindicación 1 el cual es una sal de ácido láctico monomérico que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 17.6° , 19.3° y 26.0° .

3. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 23.3° , 23.5° y 28.2° .

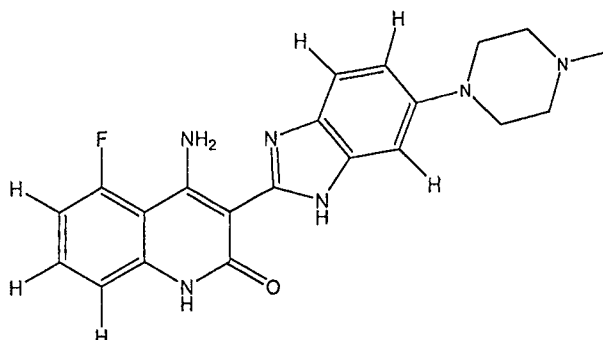
4. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 11.9° , 5.3° , 16.1° y 18.5° .

5. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos característicos, en términos de 2Θ en: 10.2° y 12.9° .

6. El hidrato de la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 3 picos característicos, en términos de 2Θ seleccionados entre: 10.2° , 11.3° , 11.6° , 11.9° , 12.9° , 15.3° , 15.6° , 16.1° , 17.6° , 18.5° , 19.3° , 22.3° , 23.3° , 23.5° , 23.9° , 26.0° , 28.2° , 29.3° , 29.8° , 30.7° , 32.2° , 32.6° , 33.1° y 34.3° .

27

7. El hidrato de la Reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a 155 °C.
8. Una composición que comprende un hidrato de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde al menos el 50% en peso del hidrato presente en dicha composición está presente en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2Θ seleccionados entre: 17.6°, 19.3° y 26.0°.
9. Una composición que comprende un hidrato de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde al menos el 70% en peso del hidrato presente en dicha composición está presente en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2Θ seleccionados entre: 17.6°, 19.3° y 26.0°.
10. Una composición que comprende el hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Un método para preparar el hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende suspender una forma anhidra, cristalina de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I:



I

dicha forma tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de grados 2Θ , en 5.7° y 25.9°;

en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de 20°C hasta 60°C, en donde dicha agua está presente en dicha concentración en una cantidad del 5% hasta 20% en volumen y dicho solvente orgánico comprende un alcohol, una cetona, un nitrilo orgánico o una mezcla de los mismos.

12. El método de la Reivindicación 11, donde dicho solvente orgánico comprende uno o más entre etanol, acetona, metil etil cetona, y acetonitrilo.

12

13. Una formulación sólida para administración oral que comprende un hidrato de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.
