

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082674- -00005-0000

Fecha: 2013-03-13 16:37:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 13

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia Expediente No. 08082674
Asunto Solicitud de patente para
**FORMA TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE
DIHIDROPTERIDINONA Y SU PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN**
Solicitante **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Fecha de solicitud 8 de agosto de 2008

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **22750** notificado por fijación en lista de 18 de diciembre de 2012.
2. Mediante oficio No. **22750** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

La solicitante desea presentar un nuevo capítulo reivindicatorio con el ánimo de superar las objeciones del Oficio 22750. El soporte a dichas modificaciones puede ser encontrado en el capítulo descriptivo como fue originalmente presentado:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

En la reivindicación 1, se ha incluido información sobre el punto de fusión de la sal del compuesto I que se reivindica usando DSC. Esta información se puede encontrar en la solicitud (Pág. 26, lns 1 a 2 de la publicación PCT).

La reivindicación 1 igualmente se refiere a formas cristalinas hidratadas de la trihidrocloruro de compuesto I. (Presentada originalmente la reivindicación 2.)

2.2. Claridad en las reivindicaciones

El Examinador menciona que la reivindicación 1 no es clara ni suficiente porque la forma cristalina de un compuesto debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos como 1.) El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo ó 2.) El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl segun los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° y métodos de análisis térmico como: TGA, DTA y DSC. Adicionalmente de métodos que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria como las espectroscopias Raman e IR o espectroscopia RMN-C13 y sugiere al solicitante incluirla dentro de alcance del capítulo reivindicatorio.

Conforme a lo anteriormente, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio, de manera tal que se superen las objeciones a claridad, realizadas por el Examinador.

2.3. Análisis de nivel inventivo

El Examinador refiere que los documentos D1 y D2 se consideran el estado del arte cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

Con el fin de soportar las diferencias frente a la técnica anterior, en cuanto a que se demuestra que el cristal presenta una eficacia farmacéutica superior y sorprendente, adjuntamos los anexos que evidencian dicho efecto técnico.

Al respecto queremos comentar además lo siguiente:

2.3.2. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

La presente invención de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio, se refiere ahora a las formas cristalinas hidratadas del compuesto (I) como sal triclorhidrato y al uso del compuesto (I) en una composición farmacéutica. Los datos proporcionados aquí demuestran que la forma anhidra cristalina trihidrocloruro es muy inestable en condiciones de medio ambiente, mientras que la forma de hidrato correspondiente es estable. (Esta ventaja se menciona en la Pág. 4, líneas 3 a 9 de la publicación PCT.) La forma anhidra sólo es estable en condiciones con una humedad relativa $<10\%$ a temperatura ambiente.

La figura 1 anexa, describe la sorción dinámica de vapor (DVS), característica de la sal trihidrocloruro cristalina del compuesto (I). Alrededor de una humedad relativa 0% (humedad relativa), la sal existe en la forma anhidra. Sin embargo, ya a 10% de humedad relativa, el peso de la muestra se ha incrementado en más de un 7%, lo que es debido a la sorción de agua, de tal manera que las formas hidratadas de la sal son predominantes en condiciones de humedad relativa tan bajas como un 10%.

Como se demuestra en la figura 2, la forma anhidra es también muy lábil en términos de cinética. Cuando la humedad relativa se aumenta de alrededor de 0% a 10% (comienza alrededor de los 125 min) el peso de la muestra aumenta a más del 7% (en base seca) en pocos minutos.

Además, la forma hidratada de la sal de trihidrocloruro cristalina del compuesto (I) es estable bajo condiciones con distintos humedad: Las figuras 1 y 2 muestran que el peso de la muestra apenas cambia (de 7% a 9%) en condiciones con un 10% de

humedad relativa a las condiciones con un 80% de humedad relativa. Esto significa que bajo una amplia gama de condiciones ambientales naturales, la forma cristalina del actual del compuesto (I) no cambia su composición de manera que el manejo del compuesto y composiciones farmacéuticas relacionadas durante la fabricación, envasado y almacenamiento se facilita enormemente.

Se observa que los datos proporcionados en la presente memoria demuestran que los hidratos de sales de trihidrocloruro cristalinas del compuesto (I) son muy estables en un amplio rango de humedad relativa. El efecto -o por lo menos la intensidad del efecto - es inesperado, incluso sorprendente. Además, el efecto se deriva directamente de la materia objeto como se reivindica, como las reivindicaciones se refieren ahora a los hidratos.

Cabe destacar que el documento D1, no proporciona información sobre las diferentes formas de compuesto (I), tales como sales y / o hidratos.

Una persona experta en la técnica familiarizada con el problema técnico objetivo no consideraría la fabricación de diferentes sales (sin motivación específica), ya que las sales son conocidas que tienden a ser higroscópicas.

Los anteriores propiedades especiales del hidrato de la sal trihidrocloruro no ha sido descrita en el documento D1 o D2, ni puede ser derivado de uno de estos documentos o de la enseñanza de la combinación de ambas referencias. Ni D1 ni las partes citadas de D2 proporcionan la información con respecto a los hidratos del compuesto I en su sal trihidrocloruro, que una persona experta en la técnica podría utilizar para llegar a la presente invención. Los datos anteriormente proporcionados demuestra específicos efectos ventajosos de formas cristalinas hidratadas de sales trihidrocloruro de compuesto (I), de tal manera que el citado estado de la técnica es de ninguna manera hacer que la forma específica de compuesto (I) obvio.

Una persona experta en la técnica y en vista de los documentos D1 y D2, cada uno por sí solo o en combinación, no llegaría a la presente invención sin ser inventivo en sí mismo. La presente invención se basa así mismo, en un paso inventivo.

El documento D1 (EE.UU. 6.861.422), que se considera que es la técnica anterior más próxima por el Examinador, describe el compuesto (I) como una base libre. La presente solicitud se refiere a las formas cristalinas hidratadas de trihidrocloruro del compuesto (I). Los efectos de la forma de sal específica, ya se han ampliado (Ver anexos). En vista de los datos adicionales proporcionados en la presente memoria, el problema técnico objetivo a resolver se puede definir como la disposición del compuesto (I) en una forma, que puede formularse convenientemente para la administración a pacientes adecuados para el uso en una composición farmacéutica, específicamente, que ha mejorado la estabilidad y el comportamiento higroscópico en una amplia gama de condiciones ambientales variables y, al mismo tiempo, una buena solubilidad.

De acuerdo con lo anterior y en virtud de los argumentos aquí expuestos, se determina que la presente invención es claramente novedosa e inventiva, a la luz del arte previo citado por el examinador.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Sin embargo, la solicitante desearía señalar que cualquier materia divulgada borrada o no contenida en la presente serie de reivindicaciones no debe ser considerada como abandonada. Así mismo, la solicitante se reserva su derecho a incluir tal materia en futuras series de reivindicaciones.

4. Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. Por lo mismo, también queremos llamar la atención de este Despacho en relación a que esta misma solicitud de patente ha sido concedida en Estados Unidos bajo los números US7439358 y US8188086.

5. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **22750** toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. **ANEXOS**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.
- Figura 1 que muestra las curvas de sorción de la sal trihidrocloruro cristalina del compuesto (I).
- Figura 2 que muestra la curva de sorción de la compuesto anhidro

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-09255-0841-102-8
RBL\RBL\ID-237886\WPCL9255
No. M-2013-237886\RBL

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite	
☐ Error material	☒ Modificación a una Solicitud en trámite
☒ Patente de Invención	
☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial	
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante			
Persona Natural ☐	Persona Jurídica ☒		
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa			
Nombre representante legal			
Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐			
Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____			
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad	
Alemania	55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein	
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com		2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

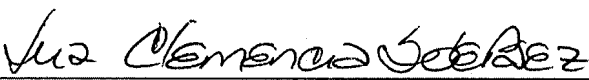
3. Datos del apoderado:			
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional	
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555	
Dirección y domicilio		Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá	
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general			

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 08.082.674****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 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.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

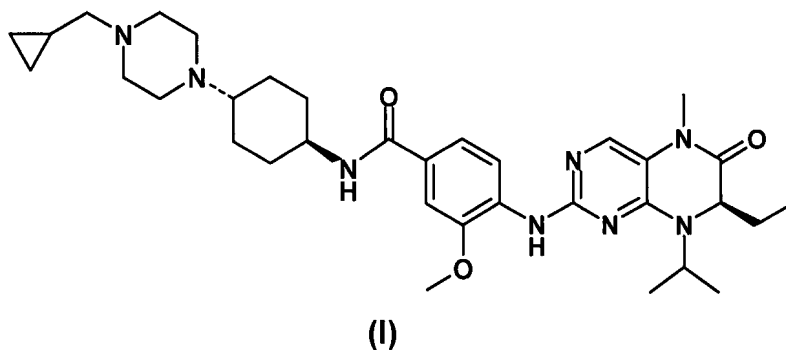
**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma		
Nombre y apellidos	Firma	
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555	

70 RBL\RBLINCA\ID-AF237842\WPCL9255

REIVINDICACIONES

1. Formas hidratadas cristalinas del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I)



Caracterizado por los picos en el diagrama de rayos X que ocurren alrededor de $d = 3,41 \text{ \AA}$, $d = 3,62 \text{ \AA}$, $d = 3,73 \text{ \AA}$, $d = 3,89 \text{ \AA}$, $d = 4,13 \text{ \AA}$, $d = 4,52 \text{ \AA}$, $d = 4,53 \text{ \AA}$, $d = 4,87 \text{ \AA}$, $d = 4,91 \text{ \AA}$, $d = 5,36 \text{ \AA}$, $d = 5,71 \text{ \AA}$, $d = 5,80 \text{ \AA}$, $d = 6,09 \text{ \AA}$, $d = 6,55 \text{ \AA}$, $d = 6,74 \text{ \AA}$, $d = 7,14 \text{ \AA}$, $d = 7,73 \text{ \AA}$, $d = 9,01 \text{ \AA}$, $d = 10,71 \text{ \AA}$ y $d = 11,21 \text{ \AA}$.

y caracterizadas por un punto de fusión de $T_{pf} = 245 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC, por evaluación usando el valor máximo del pico, velocidad del calentamiento: 10°C/min)

2. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la reivindicación 1, junto con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figure 1

BI00006727CL3x3H2O_6053651

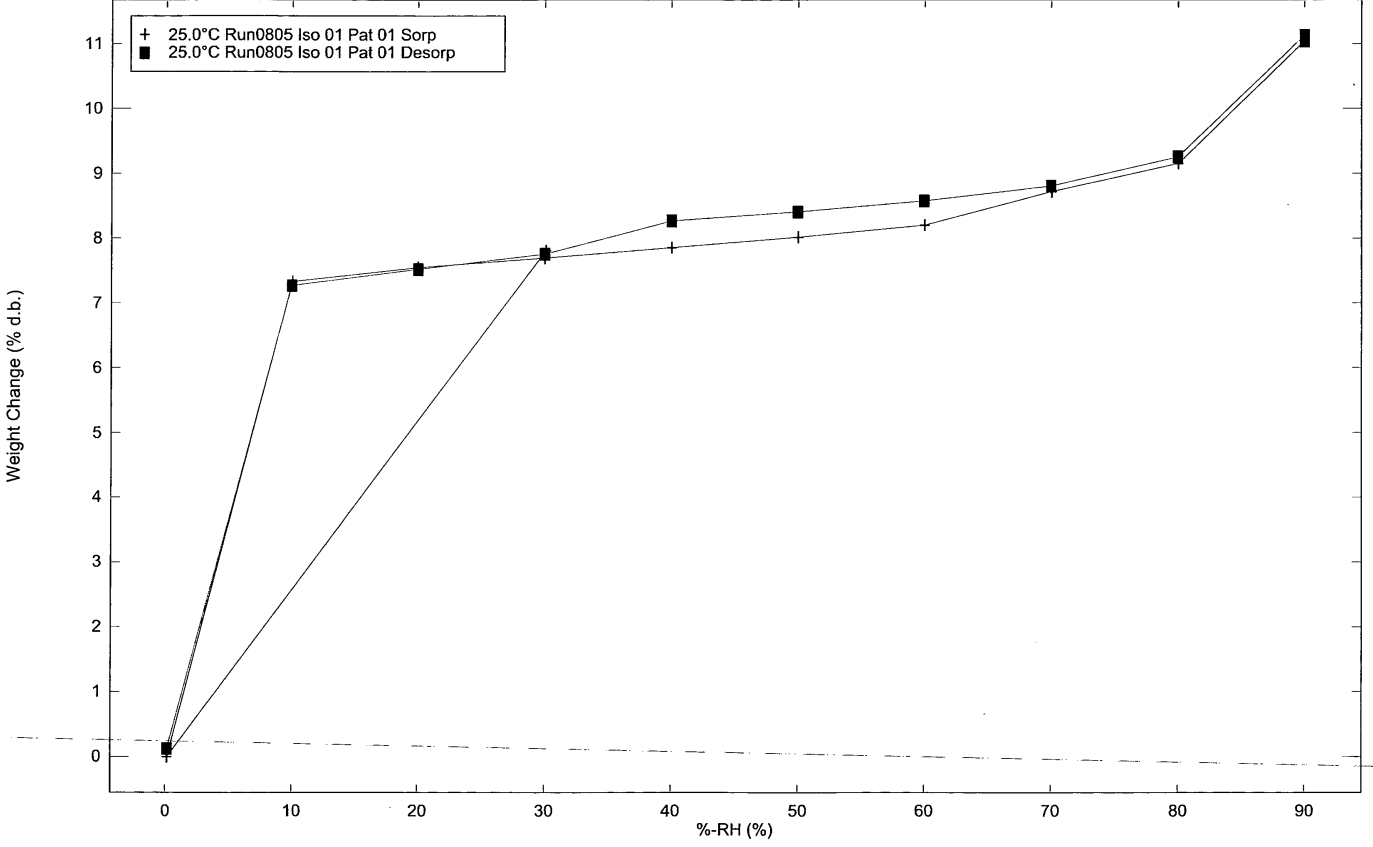


Figure 2

B100006727CL3x3H2O_6053651

