

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129404- -00008-0000

Fecha: 2012-09-19 16:25:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Re.: Expediente No. 08-129.404

Solicitud de Patente de Invención titulada: "METANOSULFONATO DE 4-[(3-FLUOROFENOXI)FENILMETIL]PIPERIDINA: USOS, PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS".

Solicitante: FAES FARMA S.A.

Nuestra Ref.: P2008/000199

RESPUESTA AL OFICIO No. 07218, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 231
DE FECHA 07 DE MAYO DE 2012
(PRIMER 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. 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 al Capítulo Reivindicatorio Modificado el 15 de mayo de 2009, del que se eliminó la Reivindicación 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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 7 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 7 fue retirada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora argumenta que la patente US2002/0038031 (D1) y el artículo “pharmaceutical salts”¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

Para empezar, la Examinadora asegura que D1 y D2 divulgan la sal metanosulfonato del compuesto de Fórmula I (folio 92, segundo párrafo)

La Examinadora sostiene que la única diferencia entre D1 y la presente invención es que en dicha referencia no se revela específicamente la sal metanosulfonato de la presente invención. En cuanto a D2, la diferencia es la mención específica al compuesto de Fórmula I.

El efecto que proporciona la presente invención es la higroscopicidad mejorada y la buena estabilidad. Sin embargo, no hay evidencia de dichos efectos, ni comparación con el arte previo.

Según la Examinadora, D2 enseña la formación de sales para mejorar la estabilidad e higroscopicidad. Dicho documento se refiere a generalidades sobre sales farmacéuticas, donde entre ellas las más usadas son las de metanosulfonato (Tabla III), y a la influencia de las sales en las propiedades físicoquímicas de los compuestos, como por ejemplo, velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad e higroscopicidad.

La Examinadora concluye que es obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en D2, con el fin de mejorar la estabilidad del fármaco descrito en D1, llegando al objeto de la presente solicitud.

Finalmente, La Examinadora establece que en ausencia de un efecto inesperado, la materia de la presente invención es obvia a la luz de D1 y D2.

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

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que la presente invención reclama específicamente la sal metanosulfónica del compuesto 4-[(3-fluorofenoxi)fenil]metil-piperidina, que, contrario a la afirmación equivocada de la Examinadora, NO es revelada en D1 y D2. D1 revela la base libre del compuesto 4-[(3-fluorofenoxi)fenil]metil-piperidina, de interés en esta solicitud y D2 se refiere de manera general a sales farmacéuticamente aceptables.

Ahora bien, partiendo del documento D1, el problema que resuelve la presente solicitud consiste en proporcionar una forma de 4-[(3-fluorofenoxi)-fenilmetil]piperidina, con estabilidad mejorada, fácil de manipular y que sea útil en la preparación de composiciones farmacéuticas.

Es conocido que el (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un excelente inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de norepinefrina (NE) (página 2 y 3 del Capítulo Descriptivo). Sin embargo, el 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y su mezcla racémica no son aptos para la preparación de composiciones farmacéuticas, tal y como se explica en D1 y en el Capítulo Descriptivo, en donde se indica que el 4-[(3-fluorofenoxi)fenil]metil-piperidina es un aceite insoluble en agua que no puede ser formulado como una composición sólida. De la misma forma, el Capítulo Descriptivo indica que la sal sulfato de este compuesto es un sólido con bajo punto de fusión; que tampoco es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas y que además contiene cantidades variables de agua difíciles de controlar.

Así entonces, la solución propuesta por la solicitud reside en proporcionar la nueva sal del ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)-fenilmetil]piperidina. Esta sal presenta propiedades mejoradas inesperadas, que la hacen especialmente útil en la preparación de composiciones farmacéuticas. Estas propiedades mejoradas incluyen no sólo un punto de fusión más elevado, sino también, y de manera muy importante, una mejor solubilidad, mayor estabilidad y ausencia de higroscopicidad.

Específicamente, la sal metanosulfónica de la presente invención tiene excelentes propiedades para la producción de composiciones farmacéuticas, como un, sorprendentemente, elevado punto de fusión (158-161°C para la mezcla racémica y 191-194°C para cada enantiómero), excelente estabilidad y además, no es higroscópico.

En comparación, la sal sulfato tiene un punto de fusión de 72-76°C, que además depende de su contenido de agua; la sal clorhídrica tiene un punto de fusión de 55-60°C; la sal fumárica tiene un

punto de fusión de 105-108°C; y la sal l-tartárica tiene un punto de fusión de 205-208°C, y es insoluble en agua, lo que la hace no apropiada para formulación en formas líquidas.

Es importante apreciar que las propiedades fisicoquímicas de un ingrediente activo son determinantes a la hora de poder conseguir una formulación farmacéutica aceptable. La absorción de humedad es bastante negativa y desventajosa para la preparación de polvos farmacéuticos y se ha demostrado que tiene un impacto significativo, por ejemplo, en las propiedades fisicoquímicas y de fabricación de principios activos, excipientes y formulaciones. De hecho, la humedad es un factor clave para la toma de decisiones relacionadas con el envasado, almacenamiento y vida media de un producto farmacéutico. Un desarrollo exitoso de un producto farmacéutico requiere una total comprensión y control de las propiedades higroscópicas.

La nueva sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)-fenilmetil]piperidina no solo presenta propiedades fisicoquímicas mejoradas con respecto a otras sales del mismo principio activo (por lo que presenta ventajas en su manejo, almacenamiento y formulación), sino que además muestra una buena actividad terapéutica como inhibidor de la recaptación de serotonina y de norepinefrina como muestran los ejemplos 9 y 10 de la presente solicitud.

Adicionalmente, dicha sal muestra una excelente estabilidad, de tal forma que, permaneció estable por al menos 6 meses en estudios de estabilidad bajo condiciones extremas a 50 y 60°C, así como a 40 y 75% de humedad. Esto representa más de dos años de estabilidad bajo condiciones normales. Más aún, la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)-fenilmetil]piperidina no es higroscópica como lo son otras sales de la 4-[(3-fluorofenoxi)-fenilmetil]piperidina como el sulfato y el clorhidrato (página 6 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud). Esta evidencia experimental evidencia a las ventajas inesperadas de la sal reivindicada en la presente solicitud de patente.

ii) En cuanto al arte previo citado por la Examinadora, es importante señalar que D1 revela un amplio número de compuestos, entre los cuales se menciona el compuesto de interés en la presente invención, algunas sales de los mismos y sus usos terapéuticos.

Sin embargo, D1 no divulga o sugiere la sal metanosulfónica de la presente invención tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio. Nada en D1 habría permitido que la persona medianamente versada en la materia pudiera predecir que la sal metanosulfónica del compuesto de interés tendría mejores características farmacotécnicas, siendo por esta razón, más apropiada

que otras sales para la formulación de composiciones farmacéuticas, lo cual demuestra que la presente invención no solo es **novedosa**, sino que efectivamente soluciona el objetivo técnico de la invención de forma **sorprendente e inesperada**.

En particular, D1 no contiene referencia alguna al efecto de las diferentes sales en la producción de composiciones farmacéuticas o de las propiedades fisicoquímicas de dichos compuestos, más allá del punto de fusión. Es más, de los compuestos revelados en D1, existen otros diferentes al de interés en la presente invención que también proporcionan un elevado punto de fusión:

Compuestos de D1	Punto de Fusión (°C)
4-[(3,5-difluorofenoxi)fenilmetil]piperidina sulfato (Párrafo 048)	206-208
4-[(3-metoxi-5-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina clorhidrato (Párrafo 054)	200-203
4-[(3-clorofenoxi)fenilmetil]piperidina metanosulfonato (Párrafo 065 y 066)	200-202

Es decir, el metanosulfonato no es la única sal que presenta puntos de fusión elevados como muestran los ejemplos de D1. Dicho de otra forma, siendo que D1 revela específicamente sales de piridinas 4-sustituídas con un alto punto de fusión, ¿cuál es la motivación que proporciona esta referencia para elegir una sal diferente de las allí divulgadas, cuando la enseñanza directa para cualquier persona medianamente versada en la materia es que cualquiera de las sales allí indicadas (párrafos 048, 054, 065 y 066) proporcionaría el resultado buscado de obtener una sal de un principio activo con un alto punto de fusión?

De otra parte, la segunda enseñanza directa de D1, es que no solo sales de metanosulfonato son susceptibles de proporcionar altos puntos de fusión. De nuevo, ¿cuál es la motivación en el arte previo para preferir el uso de una sal del ácido metanosulfónico del compuesto 4-[(3-fluorofenoxi)-fenilmetil]piperidina y no la sal clorhídrica del párrafo 048, 054, 065 o 066?

Por lo tanto, sin efectuar un análisis *expost facto* ó en retrospectiva, el experto en la materia no habría estado motivado a seleccionar el metanosulfonato con la intención de proporcionar una sal con las propiedades mejoradas expuestas anteriormente.

iii) De otra parte, D2 es simplemente una referencia general y teórica que hace una revisión sobre las sales farmacéuticas, y sus diferentes efectos en casos específicos. Sin

embargo, D2 no se refiere, divulga o sugiere específicamente el compuesto de interés y mucho menos las características de la sal metanosulfónica. De acuerdo con lo anterior, es importante subrayar que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente que reclaman sales resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención.

A pesar de las ventajas que presenta la sal aquí reivindicada, la Examinadora aparentemente encuentra insuficientes estas características, argumentando, de forma simple, que gracias a D2 se conocía que las sales metanosulfónica alteran las propiedades de los compuestos. Sin embargo, dicho documento no enseña o siquiera se refiere a la sal metanosulfónica aquí reivindicada, ni sus propiedades particulares de una mejor solubilidad, mayor estabilidad y ausencia de higroscopicidad.

De hecho, los argumentos la Examinadora respecto a que los efectos sorprendentes de la presente invención son predecibles, sólo son evidencia de una simple generalización infundada y errónea, puesto que no todas las sales metanosulfónicas de los fármacos presentan propiedades ventajosas, lo anterior sólo puede verificarse luego de realizar los estudios correspondientes. En otras palabras, la Examinadora no aporta un sustento técnico y científico que explique cómo a partir de D2 se podría prever que la sal metanosulfónica de la presente invención presentaría mejores propiedades que otras sales de este compuesto.

No puede olvidarse que en atención al principio establecido por el Manual Andino de Patentes, 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 De hecho, vale la pena preguntarse ¿Qué considera la Examinadora como ventajas sorprendentes?, pues los resultados incluidos en el Capítulo Descriptivo debería constituir evidencia suficiente de las ventajas sorprendentes e inesperadas que proporciona la presente invención. Por lo tanto, es claro que en la presente solicitud la sal reclamada goza de nivel inventivo frente al arte previo citado por la Examinadora.

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

OLARTEMOURE

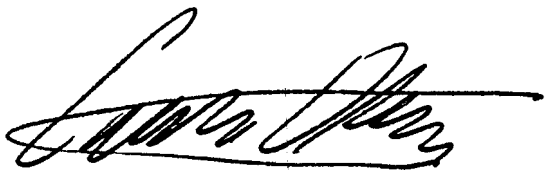
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por la Oficina Europea de Patentes (EP2032534).

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 dicha concesión sugiere 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.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por La Examinadora 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,

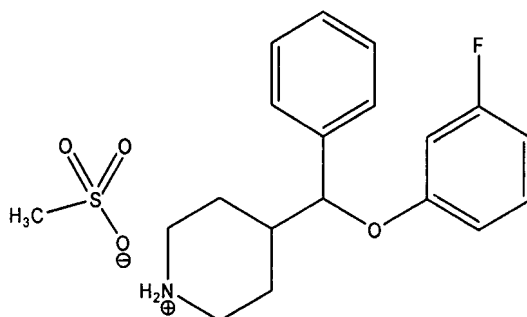


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, de fórmula (I),



(I);

- sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o un profármaco o solvato de la misma.
2. Sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o un profármaco o solvato de la misma.
3. Sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o un profármaco o solvato de la misma.
4. Compuesto según la Reivindicación 1, como mezcla de sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y de sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o profármacos o solvatos de las mismas.
5. Procedimiento de síntesis de un compuesto tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de poner en contacto ácido metanosulfónico con 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
