

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olarteraisbeck.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-057907- -00008-0000
Fecha: 2012-08-15 18:22:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	09 057 907
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	25

E 1 4 6 1 3

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Via Nacional		
Via PCT (Fase Nacional)	☒	Capitulo I ☒ Capitulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2007/009573	
Fecha de Presentación Internacional	05/Noviembre/2007	

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 86 a 181	04/Junio/2009
Reivindicaciones:	Folios 182 a 193	04/Junio/2009
	Folios 215 a 223	17/Julio/2009
	Folios 277 a 278	01/Abril/2011
Dibujos:	Folios 195 a 206	04/Junio/2009
Oposiciones:	Folios 237 a 268	Gynopharm S.A.S 13/Octubre/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 273 a 276	01/Abril/2011
Prioridad:	EP 06123642.8	07/Noviembre/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas de aliskiren estables física y químicamente, en particular, en presencia de humedad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, que incluye una forma de solvato denominada "Modificación B", caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que

muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados $2\theta \pm 0.3$ grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/165, C07C237/20, A61P9/12.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque hace referencia a una forma cristalina, pero en las mismas reivindicaciones indican "incluye una forma de solvato", término que no es limitativo, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar esta expresión del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque no caracterizan apropiadamente la forma cristalina reivindicada, pues no presentan por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según 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° .

Las reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 no son claras cuando emplean los términos "especialmente", "preferentemente" o "por ejemplo", porque no son limitativos, hacen opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente y/o eliminar estos términos del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 4 - 6 no son claras porque el porcentaje de pureza es un resultado a alcanzar, no definen al compuesto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 7 no es clara porque aunque trata de una forma cristalina, se define con las características técnicas esenciales de un procedimiento. Se sugiere reivindicar el procedimiento para la obtención de la forma cristalina con las condiciones y/o etapas que lo caracterizan. Además, emplea el término "apropiadas", el cual no es impreciso, no permite distinguir la invención del estado del arte. Se sugiere eliminar este término del pliego reivindicatorio, o sustituirlo por un término o rango concreto.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque en la tabla 15 (fl 180) algunos de los componentes de la composición farmacéutica se encuentran superpuestos sin que se pueda leer los componentes a que hace referencia. Se solicita hacer la corrección correspondiente.

5. Análisis de la oposición

Argumentaciones de Gynopharm S.A.S

Dice el oponente que esta solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad porque no cumple con ninguno de los tres requisitos de patentabilidad:

- 1. Carece de novedad: a la fecha de prioridad, 07 de noviembre de 2006, “eran parte del estado anterior con base en el documento D1 [...] (US2003149303, publicado el 07 de agosto de 2003) [...] formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren y encarnaciones relacionadas con las mismas”.
- 2. Carece de nivel inventivo: “a la fecha de prioridad, 07 de noviembre de 2006, a partir del documento D1 “un experto en la materia puede llegar de manera evidente a formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren y encarnaciones relacionadas con las mismas”.
- 3. Carece de aplicación industrial: en el capítulo reivindicatorio se reclaman usos y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial.

Respuesta del Solicitante

En cuanto a la novedad el solicitante afirma que “el documento citado por el opositor no revela la forma cristalina de la presente invención (con el patrón de difracción de rayos X reivindicado) y mucho menos el procedimiento sintético para su obtención”. Además, que “a partir del documento citado por el opositor como arte previo, ninguna persona versada en la materia habría podido predecir que la forma cristalina Modificación B de hemifumarato de aliskiren existiera”. Agrega “no solo la estructura del cristal reclamado es inesperada, sino también sus propiedades, lo que constituye una clara evidencia de nivel inventivo”. Respecto a las reivindicaciones que reclaman usos, estas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado que adjunta el solicitante.

Respuesta del Examinador Técnico

Si bien es cierto, el solicitante tiene razón en que el documento US2003149303, publicado el 07 de agosto de 2003, no revela la forma cristalina de la presente invención con el patrón de difracción de rayos X reivindicado, el documento presentado por el opositor desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, debido a que enseña una forma cristalina de aliskiren hemifumarato; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad. En cuanto a las reivindicaciones que reclaman usos, estas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado que adjunta el solicitante.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 07 de noviembre de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Artículo ¹	A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B	16/Diciembre/2000
D2	US2003/149303	Process for the preparation of substituted octanoyl amides	07/Agosto/2003
D3	WO2006/024501	Alternative synthesis of renin inhibitors and intermediates thereof	09/Marzo/2006
D4	US 5.559.111	δ-amino-γ-hydroxy-ω-aryl-alkanoic acid amides	24/Septiembre/1996
D5	Libro ²	Farmacia Remington	1995
D6	Libro ³	Handbook of pharmaceutical salts	2002

¹ Sandham D, et al; A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B; Tetrahedron Letters; Volume 41, Issue 51, pgs 10091 – 10094, folios 280 – 281.

² A. R. Gennaro. “Remington Farmacia”. 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (fl 282 - 287).

³ Stahl P.; Handbook of pharmaceutical salts; Properties, selection and use; Wiley-VCH; 2002; pgs.

D1 (folios 280 – 281) divulga (pg. 10091 compuesto 1 y pg. 10094, ln 3) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal.

D2 (folios 253 – 268) divulga (fl 266, pg. 13, pár. 0162-0163, reivindicaciones) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006024501A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060309&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga (ejemplo 11, pg. 47) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

D4
<http://www.google.com/patents?id=3uQhAAAAEBAJ&printsec=frontcover&dq=us5559111&source=bl&ots=IYgNYtRV4y&sig=U7qa2qkyyYiaw5CwLXyC07Is0yQ&hl=en&sa=X&ei=KFEZUL3rK46E8QTII4D4DA&ved=0CDMQ6AEwAA>, divulga (col. 83, ejemplo 83, ln 84, reivindicaciones) el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

D5 (Folios 282 a 287) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

D6 (folios 288 a 296) enseña que la cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, y/o en cambios de temperatura.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada “Modificación B”, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2Teta±0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4	D5
Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada “Modificación B”	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (pg. 10091 compuesto 1 y pg. 10094, ln 3)	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (fl 266, pg. 13, pár. 0162-0163)	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (ejemplo 11, pg. 47)	Forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (col. 83, ejemplo 83, ln 84)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Modificación B: patrón de DRXP presenta picos principales proporcionados en grados 2θ ±	No se menciona	No se menciona	No se menciona	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) es un método convencional

0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.					
--	--	--	--	--	--

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1, D2, D3 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal (D1: fl 280, pg. 10091 compuesto 1 y fl 281, pg. 10094, ln 3; D2: fl 266, pg. 13, pár. 0162-0163; D3: ejemplo 11, pg. 47 y D4: col. 83, ejemplo 83, ln 84).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de los documentos D1, D2, D3 y D4 consiste en que revelan de manera específica las formas cristalina denominada modificación B, caracterizada por sus difractogramas de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren estables física y químicamente, en particular, en presencia de humedad

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas cristalinas del compuesto hemifumarato de aliskiren con mejores propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

Aunque el solicitante presenta en la tabla 8 (fl 168) datos de porcentaje en peso de absorción y desabsorción de agua respecto de la humedad relativa, estos no se comparan respecto del compuesto hemifumarato de aliskiren amorfo (la tabla 7 hace presenta los datos para la modificación A, y la tabla 8 para las modificaciones A y B). Además el solicitante señala “el hemifumarato de SPP100 Modificación A, Modificación B y forma amorfa muestran un fuerte comportamiento higroscópico. La asimilación del agua es reversible para una humedad relativa máxima del 60%. Arriba de este valor, el hemifumarato de SPP100, Modificación A, Modificación B y forma amorfa muestran un aumento importante de la humedad relativa hasta que la sustancia llega a ser una solución” (fl 168, ln 25 – fl 169, ln 7). También agrega respecto a la modificación B que “para una humedad relativa superior a 60% R.H. a una temperatura de 25°C, se observa el mismo comportamiento que en la modificación A y el amorfo lo cual es debido a una disolución del material en agua”.

Por lo anterior esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no presenta propiedades fisicoquímicas superiores respecto a los compuestos del estado del arte cercano

porque continúa siendo altamente higroscópico y se disuelve a una temperatura de 25°C y 60% de H.R.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la estabilidad de las nuevas formas cristalinas del compuesto hemifumarato de aliskiren reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto divulgado en D1, D2, D3 y D4.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D5, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación (fl 283, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto hemifumarato de aliskiren presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (fl 284, página 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1, D2, D3 y D4 ya se divulga una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, y que en D5 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D5 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (ver folios 284 a 286). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma de cristal denominada "modificación B" reclamada en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que las pruebas permitieron determinar que no hay ventajas reales de la modificación B de la forma de cristal de hemifumarato de aliskiren con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad, que permitan afirmar un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D5, a la forma de cristal de hemifumarato de aliskiren divulgada en D1, D2, D3 y D4, con el fin de

determinar la existencia de la forma cristalina “modificación B” de hemifumarato de aliskiren tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y sus dependientes 2 - 8 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de acuerdo con los documentos D5 con D1, D5 con D2, D5 con D3 o D5 con D4.

La reivindicación 7 consiste en un procedimiento para obtener una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6 que comprende: obtener de una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo : etanol en el rango de 90:10 a 75:25, en temperaturas en el rango de 15°C – 40°C, enfriándolo de 37°C a 35°C y después que ocurre la nebulización enfriándola hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren, filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10mbar a una temperatura de 40°C.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D3	D4	D6
Procedimiento para obtener una forma de cristal (modificación B) de hemifumarato de aliskiren que comprende:	Procedimiento para obtener una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (fl 266, pg. 13, pár. 0163)	Procedimiento para obtener una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (ejemplo 11, pg. 47)	Procedimiento para obtener una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren (col. 83, ejemplo 83)	Enseña que la cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, y/o en cambios de temperatura (fls 291-296, pgs. 195 – 198 y 204 -211)
Formar una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo : etanol en el rango de 90:10 a 75:25	Disolver en acetonitrilo	Disolver en acetonitrilo	Cristalización en acetonitrilo : etanol 95:5	
Temperaturas en el rango de 15°C – 40°C, enfriándolo de 37°C a 35°C	35°C	35°C	No se menciona	
Después que ocurre la nebulización enfriándola hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren	Enfriar a 0°C	Enfriar a 0°C	No se menciona	
Filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10mbar a una temperatura de 40°C.	Filtrar y secar al vacío a 35°C	Filtrar y secar al vacío a 35°C	Filtrar con succión y secar a 60°C	

Los documentos D2, D3 y D4 constituyen el estado de la técnica cercano a la invención porque dan a conocer un proceso de obtención de una forma cristalina de hemifumarato de aliskiren (D2: fl 266, pg. 13, pár. 0163; D3: ejemplo 11, pg. 47 y D4 col. 83, ejemplo 83).

El proceso de obtención de una forma cristalina de hemifumarato de aliskiren objeto de esta solicitud se diferencia del proceso de D2, D3 y D4 en que la proporción de acetonitrilo: etanol es 90:10.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporciona un método de obtención de la forma de cristal “modificación B” de hemifumarato de aliskiren.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención de la forma de cristal “modificación B” de hemifumarato de aliskiren.

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia, tal como lo enseña D6 (fls 291 - 296), que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas). Además, se sabe que el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., es razonable obtener los ordenamientos cristalinos reivindicados.

La reivindicación es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar un procedimiento para la obtención de formas cristalinas de hemifumarato de aliskiren modificaría la polaridad del solvente modificando la proporción de la mezcla acetonitrilo: etanol así como la temperatura de enfriamiento, tal como se revela en D6, en los procedimientos de D2, D3 o D4, logrando de esta forma el proceso objeto de esta solicitud.

Por lo cual el procedimiento de la reivindicación 7 carece de nivel inventivo de acuerdo a los documentos D6 con D2, D6 con D3 o D6 con D4.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Artículo	1 - 8	Nivel inventivo
D2	US2003/149303	1 - 8	Nivel inventivo
D3	WO2006/024501	1 - 8	Nivel inventivo
D4	US 5.559.111	1 - 8	Nivel inventivo
D5	Libro	1 - 8	Nivel inventivo
D6	Libro	7	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
24 AGO. 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo 