



No. 09-057907 - 00003-0000

Fecha: 2009-07-17 17:04:29 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente N° 09-057.907

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS DE
HEMIFUMARATO DE ALISKIREN"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref: P2009/000075

RESPUESTA AL OFICIO N° 6786 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 176, DE FECHA 12 DE JUNIO DE 2009,
(EXAMEN DE FORMA)

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 en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado de ese Despacho dentro del término legal previsto en el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo en los siguientes términos:

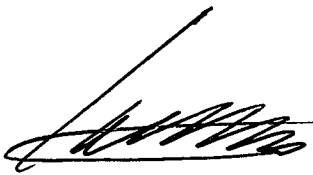
1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito adjuntar un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde han sido eliminadas las reivindicaciones 38 y 42 y se reenumeran las reivindicaciones 39-41, para tal efecto adjunto la tasa correspondiente a dicha modificación

2

2. Igualmente adjunto recibo por valor de \$625.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente a 25 Reivindicaciones adicionales, para que se tenga en cuenta dentro del presente tramite, según la Resolución No. 55819 del 26 de Diciembre de 2008.

3. Solicito al Despacho sea tenido en cuenta el nuevo pliego de Reivindicaciones en el presente trámite.

Atentamente,



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

Anexo: Capitulo Reivindicatorio Modificado
Tasa de Modificación
Tasa de 25 Reivindicaciones adicionales.

2m

3

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(MODIFICACIONES VOLUNTARIAS)

1. Una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, incluyendo el término "forma de cristal" una forma de solvato.

2. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión en un rango de 80°C a 110°C.

3. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión en un rango de 90°C a 105°C.

4. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, denominada Modificación A, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de Rayos X que muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2Teta +/- 0.3 grados: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 y 17.9.

5. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, denominada Modificación A, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de Rayos X que muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2Teta +/- 0.3 grados: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1.

6. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 5, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de polvo de Rayos X tal como se muestra en la figura 1.

7. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, caracterizada porque tiene un punto de fusión en el rango de 90°C a 100°C, especialmente de 96°C a 98°C, y preferentemente en un índice

215

de calentamiento de 10 K/min.

8. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, caracterizada porque tiene una pureza del 20% en peso preferentemente del 30% o más, especialmente del 40% o más, relacionada con la cantidad total de hemifumarato de aliskiren.

9. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, caracterizada porque tiene una pureza del 50% o mayor en peso, relacionada con el total del hemifumarato de aliskiren.

10. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 9, caracterizada porque además tiene una o más, preferentemente una o dos de las siguientes propiedades:

que se puede obtener de una solución con una proporción de acetonitrilo:etanol en el rango de 80:20 a 99:1, más preferentemente de 85:15 a 90:10, y especialmente de 87:13, en una temperatura en el rango de 15°C a 40°C, y luego - preferentemente después de la adición de los cristales de siembra de la Modificación A, por ejemplo, a una temperatura de 37°C - el enfriamiento de 37°C a 17°C y se vuelve a calentar a una temperatura de 37°C y se repite el enfriamiento y el calentamiento, y luego el enfriamiento a una temperatura de 22°C; destilando el solvente; agregando acetonitrilo, por ejemplo, en una proporción en peso de hemifumarato de aliskiren a acetonitrilo de aproximadamente 8:23, manteniéndola a una temperatura de aproximadamente 20°C, enfriándola a aproximadamente de 0°C a 5°C, por ejemplo, 3°C, con filtración y lavado (preferentemente con el licor madre); seguido por secado; y/o

una entalpía de fusión en el rango de 29 ± 7 (desviación estándar) J/g en un índice de calentamiento de 10 K/min.

11. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 denominada Modificación B, caracterizada porque un

patrón de difracción de polvo de Rayos X muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.

12. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 u 11 denominada Modificación B, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de polvo de Rayos X proporcionado en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4.

13. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 12, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de Rayos X correspondiente mostrado en la figura 2.

14. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque tiene un punto de fusión en el rango de 95°C a 105°C, especialmente de 99°C a 102°C, y preferentemente en un índice de calentamiento de 10 K/min.

15. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, caracterizada porque tiene una pureza del 20% en peso, preferentemente el 30% o mayor, y especialmente del 40% o mayor.

16. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 15, caracterizada porque tiene una pureza del 50% en peso o mayor.

17. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 16, caracterizada porque tiene una pureza del 90% o mayor, preferentemente del 95% en peso o mayor en peso, relacionada con el hemifumarato de aliskiren total.

18. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las

Reivindicaciones 11 a 17, caracterizada porque contiene además uno o más preferentemente uno o dos de las siguientes propiedades:

que se puede obtener de una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo:etanol en el rango de 90:10 a 75:25 (por ejemplo, 80:20), en temperaturas apropiadas en el rango de 15°C a 40°C, por ejemplo, enfriándolo de 37°C a 35°C y – especialmente después de que ocurre la nebulización – enfriándola además hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren, filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10 mbar (1.01 a kg/cm²) a una temperatura de 40°C; y/o

una entalpía de fusión en el rango de 56 ± 8 (desviación estándar) J/g en un índice de calentamiento de 10 K/min.

19. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es denominada Solvato S_A, caracterizada porque tiene el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 y 20.7, más preferentemente 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 4.

20. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 19, que se puede obtener de acuerdo con la Reivindicación 10, pero omitiendo los pasos de filtración y secado.

21. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Solvato S_B, caracterizado porque tiene el patrón de difracción de Rayos X siguiente, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 y 18.3, más preferentemente 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al

22. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 21, que se puede obtener de acuerdo con la Reivindicación 18, omitiendo sin embargo los pasos de filtración y secado.

23. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es un solvato denominado Tipo III, caracterizado porque tiene el patrón de difracción de Rayos X siguiente, proporcionado como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\theta$): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 y 18.2, más preferentemente 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4, 16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 6.

24. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 23, caracterizada porque se puede obtener de la Modificación A de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 10 manteniéndola bajo una atmósfera de dioxano, tetrahidrofurano y/o acetato de etilo.

25. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo IV, caracterizado porque tiene el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\theta$): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 y 16.0, más preferentemente 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 7.

26. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 25, caracterizada porque se puede obtener del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de acetonitrilo.

27. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es un

solvato denominado Tipo VI, caracterizado porque tiene el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos ($^{\circ}$ 2Teta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 y 19.2, más preferentemente 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 8.

28. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 27, caracterizada porque se puede obtener de la modificación A de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 10 manteniéndola bajo una atmósfera de etanol y/o metanol.

29. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo I, caracterizado por el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos ($^{\circ}$ 2Teta): 6.5, 8.0, 14.6 y 15.5; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 9.

30. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 29, caracterizada porque se puede obtener mediante la cristalización del material amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de acetato de etilo y/o acetato de metilo.

31. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo II, caracterizado por el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos ($^{\circ}$ 2Teta): 4.4, 6.7, 15.4 y 16.6, más preferentemente 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6, 19.7; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 10.

32. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 31,

220

caracterizada porque se puede obtener de la modificación A de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 10, y/o del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de ter-butil metil éter.

33. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo V, caracterizado por el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos (2θ): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 y 20.1, más preferentemente 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 11.

34. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 33, caracterizada porque se puede obtener de la Modificación A de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 10, manteniéndola bajo una atmósfera de pentanol y/o del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol o etanol.

35. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es un solvato denominado Forma S_C, que se puede obtener de una solución de isopropanol de hemifumarato de aliskiren mediante la precipitación utilizando heptano como antisolvente.

36. Una forma de cristal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es un solvato denominado Forma S_D, que se puede obtener de una solución de etanol de hemifumarato de aliskiren mediante la precipitación utilizando heptano como antisolvente, preferentemente con la siguiente estequiometría: una molécula de aliskiren, $\frac{1}{2}$ grupo fumarato, y 3 moléculas de solvente; y más preferentemente con cristales sencillos que tienen las siguientes propiedades:

10

Etanol (antisolvente de heptano)	
Sistema de cristal	Ortorómbico
Grupo de espacio	$P 2_1 2_1 2$
a, Å	20.114(9)
b, Å	12.497(5)
c, Å	17.596(8)
V, Å ³	4423(3)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.169
Z	4
radiación, Å	1.5406
rango Θ , °	2.51-54.23
no. de variables refinadas	495
no. de restricciones	75
no. de reflejos refinados	5359
GOF	1.052
R ₁ [$I > 2\sigma(I)$] final	0.0783
wR ₁ [$I > 2\sigma(I)$] final	0.1992

GOF = Bondades de la Adaptación.

37. Una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, para utilizarse en el tratamiento, incluyendo el término terapia y/o profilaxis, de un humano, especialmente para el uso en el tratamiento de una enfermedad en un animal de sangre caliente la cual puede ser regulada bloqueando el receptor AT₁.

38. Un proceso para la manufactura de una preparación farmacéutica útil en el tratamiento de una enfermedad en un animal de sangre caliente cuya enfermedad puede ser regulada bloqueando el receptor AT₁, que comprende la mezcla de una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36 con por lo menos un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Una preparación farmacéutica que comprende una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, y el material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

22

40. La preparación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 39, para el uso en el tratamiento de una enfermedad que puede ser regulada bloqueando el receptor AT₁ en un humano.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

Del capítulo reivindicatorio original se eliminan las Reivindicaciones 38 y 42, y se reenumeran las Reivindicaciones 39-41.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 50,861
FECHA : JULIO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057907- -00003-0000

Fecha: 2009-07-17 17:04:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	052754387	105797263	10/07/2009	2,918,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 52,440
FECHA : JULIO 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057907- -00003-0000

Fecha: 2009-07-17 17:04:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10797230	16/07/2009	8,742,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
25	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			625,000.00
		TOTAL :	\$ 625,000.00

SON: SEISCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

226