

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-058653- -00006-0000

Fecha: 2012-10-03 16:16:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

Re: PI.-F HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "POLIMORFOS DE UN
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLUR5".-Clase C07D
401/06.-Expediente número 09-058.653.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado mediante fijación en lista de 18 de Julio de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12053** con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan satisfactoriamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En conexión con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado el Señor Examinador señala que este carecería de concisión y claridad, toda vez que comprende un alto número de reivindicaciones independientes y existen reivindicaciones que hacen referencia a las figuras de la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar **un nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual define de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención en congruencia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito señalar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se refiere de manera más precisa a realizaciones preferidas, restringiendo así significativamente la reclamación en concordancia con las enseñanzas de la descripción y con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada.
- **Nuevas Reivindicaciones 2 y 3.** Tienen como base las reivindicaciones 3 y 4 actualmente presentadas, cuya dependencia es ahora congruente con la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 4.** Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada, en donde su dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Nueva reivindicación 5.** Corresponde a la reivindicación 20 actualmente presentada cuya dependencia se ha hecho congruente con la nueva numeración.
- **Nuevas Reivindicaciones 6 y 7.** Estas reivindicaciones tienen como base las reivindicaciones 23, 24 y 29 originalmente presentadas, modificadas de manera que la dependencia se ajuste a la nueva numeración.

Como consecuencia de las modificaciones anteriores, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **7** reivindicaciones, las cuales se refiere de manera clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que este nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con una sola reivindicación independiente, no hace referencia a las figuras, y se enfoca en la reclamación de la sal de monosulfato y su forma cristalina, que son realizaciones preferidas de la invención, tal como se observa a lo largo de la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones del Señor Examinador a este respecto, y se ajusta así en su totalidad a lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador indica que la solicitud en estudio carecería de altura inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2004/108701 (D1)** y **WO2005/118568 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente llegar a las sales cristalinas de la presente invención, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 toda vez que dichos documentos sugerirían la obtención de sales y de formas cristalinas de los compuestos allí revelados.

Sobre este particular me permito resaltar que si bien los documentos citados revelan **la base libre** de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, las enseñanzas de D1 y D2 no conducen de ninguna manera a que la persona versada en la materia seleccione específicamente una sal de mono-sulfato de dicho compuesto y mucho menos a predecir que esta sal tendría una forma cristalina particular la cual brinda propiedades mejoradas con respecto a la base libre.

Es así como de las enseñanzas de D1 y D2 es claro que estos documentos se relacionan con derivados de piridin-imidazol de la fórmula general (I) entre los cuales se ejemplifican casi 40 compuestos y en particular la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (Ejemplo 35, página 28, D1, ejemplo 29; pagina 35, D2).

Así mismo, los documentos citados resaltan de manera general la posibilidad de derivatizar los compuestos allí revelados como una sal de adición ácida (página 16, 2do párrafo D1; página 18, líneas 12 a 22, D2) listando en particular 14 posibles ácidos adecuados para este fin, pero de ninguna manera dichos documentos D1 y D2 ejemplifican alguna de dichas sales.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que, contrario a lo sugerido por el Señor Examinador, **la presente solicitud no se refiere a una forma cristalina de la base libre 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, sino a su sal de mono-sulfato y la forma cristalina A de esta sal**, lo que implica que aún cuando los citados documentos D1 y D2 indiquen que la base libre puede llegar a ser cristalina esto no brinda ninguna sugerencia de cómo obtener una forma cristalina particular de alguna de sus sales, y mucho menos de su sal de mono-sulfato, máxime cuando D1 y D2 son totalmente silenciosos con respecto a sales específicas de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

De otra parte, me permito manifestar que el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que la sal de mono-sulfato que es ahora el único objeto de reclamación del nuevo capítulo reivindicatorio, tiene un perfil farmacéutico mejorado, especialmente en el caso de la administración oral de la molécula. Esto implica que el compuesto puede ser formulado en altas concentraciones en una composición y las formulaciones así obtenidas tienen una mejor absorción de la sustancia y así una biodisponibilidad mejorada.

Como prueba de lo anterior, me permito dirigir la atención a ese Despacho a los siguientes resultados comparativos encontrados por el solicitante con respecto a la sal de mono-sulfato y la base libre de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina:

		Base libre	Mono-sulfato Forma A
Solubilidad [mg/ml]	Agua	0,0008	8,9
	SGF* (pH 1,2)	1,67	11,0
	FaSSIF** (pH 6,5)	0,012	7,1
	FeSSIF*** (pH 5,5)	0,135	3,6
Humectabilidad		Muy pobre	Moderada (sin agitar); Buena (agitado)

*SGF= Fluido gástrico simulado,

** FaSSIF = Fluido intestinal en estado de ayuno

*** FeSSIF= Fluido intestinal en estado alimentado

De esta forma, la tabla anterior muestra cómo de manera sorprendente la forma cristalina A del mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de la presente solicitud no solo es 10 000 veces más soluble en agua que la correspondiente base libre revelada en D1 y D2, sino que también posee una solubilidad mejorada en pH muy ácido como el que presente el fluido gástrico, o ligeramente ácido como el del intestino, siendo por lo menos 25 veces más soluble que la mencionada base libre.

Con respecto a estos resultados, me permito resaltar que los mismos son una prueba de la mejor absorción que tiene la forma A de la sal de mono-sulfato que es objeto del nuevo capítulo reivindicatorio, dado su mayor solubilidad en el medio simulado del tracto gastrointestinal, lo cual conlleva a una mejor biodisponibilidad que sin lugar a dudas es una ventaja técnica con respecto a la base libre de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Así mismo, dicha sal de mono-sulfato de la presente invención posee una mayor humectabilidad que la mencionada base libre de D1 y D2, lo que implica ventajas al momento del procesamiento del compuesto en una forma de dosificación farmacéutica.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que este comportamiento mejorado de la sal de mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina no podría ser de ninguna manera predicho por la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 dado que dichos documentos ni si quiera revelan de manera particular una sal de -cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y mucho menos sugieren entre todas las posibles sales de adición de ácido cuál podría presentar mejores propiedades en cuanto a absorción y procesabilidad.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las

definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

A la luz de lo anterior me permito resaltar que, dado que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" una sal de mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina como la reclamada por la solicitud en estudio, y que de las enseñanzas de este documento no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dicha sal exhibiría una forma cristalina A, la cual tiene propiedades mejoradas en absorción y procesabilidad, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

Adicionalmente me permito señalar que dentro del análisis de nivel inventivo de polimorfos sugerido por la Dra. Sofia Papathoma de la EPO, quien es referenciada dentro del Oficio No. 12503, se indica que es posible reconocer el nivel inventivo de una forma cristalina cuando se obtiene un efecto inesperado sobre el arte previo.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Consecuentemente, dado que a lo largo del presente memorial se ha demostrado que la sal de mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en su forma cristalina A posee propiedades mejoradas con respecto a su procesabilidad y absorción las cuales no podrían de ninguna manera ser esperadas a la luz de las enseñanzas del arte previo, no cabe duda del nivel inventivo que conlleva el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

5. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio, la reclamación se centra en una sal preferida de la invención, el mono-sulfato de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y su forma cristalina A, reclamación que es totalmente clara y concisa, en concordancia con las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud.

De otra parte, el análisis realizado en el presente memorial con respecto al arte previo citado, D1 y D2, demostró de manera incontrovertible la persona versada en la materia de ninguna manera podría obtener la sal de mono-sulfato que es objeto de la presente invención partiendo de las enseñanzas de estos documentos, máxime cuando D1 y D2 son totalmente silenciosos con respecto a sales de la mencionada 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, y mucho menos podría predecir que dicha sal de mono-sulfato tendrían una absorción y procesabilidad mejoradas, por lo que es evidente el nivel inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **32** y **33** correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **7** reivindicaciones.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

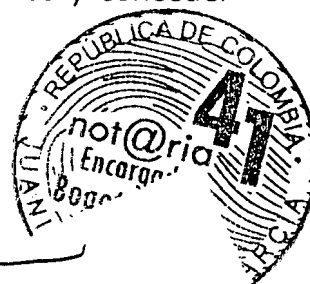
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos y modificaciones presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

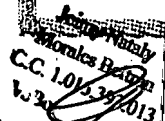


NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53715 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 19 SET 2012
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL)COMPARECIENTE




Monika B...
C.C. 1.015.347.2013

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

5

2. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por al menos tres picos elegidos entre los
10 siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta) y caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene
15 bandas acusadas en 3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 y 674 cm^{-1} ($\pm 3\text{ cm}^{-1}$).

3. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina de acuerdo con la reivindicación 2,
20 caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con una radiación $\text{Cu}_{K\alpha}$ a 2θ (2-theta (grados)) = 9,8, 13,4, 14,2, 18,1, 18,9, 19,6, 22,6, 22,9, 25,7, 27,1 y 29,9 ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta).

25

4. Una forma cristalina de la sal mono-sulfato de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina según la reivindicación 2, caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas acusadas a 3068,
30 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786 y 674 cm^{-1} ($\pm 3\text{ cm}^{-1}$).

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos un 70% es de un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.

5 6. Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos agudos o crónicos, ansiedad, dolor crónico o agudo, la incontinencia urinaria, la obesidad, el X frágil o el autismo que comprende una sal según la reivindicación 1 o una forma cristalina según una
10 cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

7. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que
15 consiste en los pasos de:

(a) formación de la sal de la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina con ácido sulfúrico en 2-propanol y posterior precipitación espontánea
o

20 (b) recristalización del producto del paso (a) en ACN, metanol, etanol, IPA, ácido acético, 1-octanol, o IPA/ácido sulfúrico del 49 % (10:1, v/v).