

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-097211- -00006-0000

Fecha: 2013-02-18 16:11:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 09 097211

Solicitud de Patente de invención para: **“NUEVAS FORMAS SÓLIDAS DE (9-ISOPROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-1,4-METANO-NAFTALEN-5-IL)-AMIDA DE ÁCIDO 3-DIFLUORMETIL-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ESTAS NUEVAS FORMAS SÓLIDAS”**

Solicitante: **SYNGENTA LIMITED - SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.17803** notificado por fijación en lista del 9 de octubre de 2012, estando dentro del término de la prórroga solicitada el 3 de enero de 2013, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- “Las reivindicaciones 1 a 11 no son claras, puesto que no presentan de manera adecuada la caracterización de las formas cristalinas reclamadas”.
- “Las reivindicaciones donde se indica que los compuestos están sustancialmente puros, no son características que definan el compuesto. Si bien es cierto, se indica que, para cada compuesto cristalino hay porcentaje en peso, el cual es un resultado obtenido por medio del proceso, y de esta manera, esta característica es un resultado a alcanzar, puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación, incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención. Se le sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones que indican la expresión “sustancialmente puro/a”.”.
- “Las reivindicaciones 2, 6 y 9, deben mostrar por sí mismas sus características y no hacer referencia al capítulo descriptivo o figuras o gráficos, en el caso de realizar la referencia con los espectros obtenidos. Se sugiere colocar los picos representativos del respectivo espectro”.
- Adicionalmente, el Examinador señala que la reivindicación 14 corresponde a un uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 13 y por lo tanto, concluye que la misma no es patentable.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones como sustituto del

anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador y se ha limitado de forma significativa el alcance del mismo de acuerdo con la materia de invención que se encuentra debidamente soportada en la descripción y el pliego reivindicatorio originalmente presentado.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos WO2004035589 (D1), WO2006037632 (D2), "Advanced Drug Delivery Reviews" (D3), "Thermochimica Acta. 248, 6179 (1995)"(D4) y "FARMACIA PRACTICA REMINGTON" (D5), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De conformidad con los anteriores artículos, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención es inventiva frente a las enseñanzas de los documentos citados:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevas modificaciones cristalinas del compuesto syn-racémico de Fórmula (I) con buenas propiedades en relación a la formulación del ingrediente activo y su capacidad de almacenamiento ya sea como material sólido o en formulaciones típicas que se usan en agroquímica, tales como un concentrado en suspensión. Este problema es el que precisamente soluciona la presente solicitud toda vez que proporciona la modificación cristalina C del compuesto syn-racémico de fórmula (I) ("modificación C").

Con respecto los documentos D3 a D6, deseamos poner de presente que dichos documentos enseñan de forma general la importancia de obtener formas cristalinas estables de los compuestos de interés farmacéutico para obtener materia prima aceptable para ser adaptada a composiciones farmacéuticas, la obtención de los diferentes polimorfos mediante solvente, las características que se presentan en los diferentes tipos de sólidos cristalinos, las características que se presentan para los hidratos como aplicación farmacéutica, las características que se presentan en los procesos de cristalización para polimorfos, sales, co-cristales y solvatos de sólidos farmacéuticos y pautas y características que se deben tener en cuenta para procesos de recristalización. Sin embargo, no se revela la modificación cristalina C reivindicado en la presente solicitud y/o condiciones de proceso específicas para obtener dicho cristal.

A este respecto, se aclara a su Despacho que para comprobar si un compuesto determinado presenta formas cristalinas, se deben plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. De modo que, enseñanzas generales como las reveladas en D3 a D6 carecen de total validez desde el punto de vista técnico, pues no solamente son muy generales sino que no anticipan la

solución a un problema técnico.

Igualmente, se pone de presente que el documento D1 divulga compuestos activos fungicidas de formula (I) y D2 enseña un método para controlar enfermedades fitopagénicas en plantas. Sin embargo, a pesar de que D1 se refiere a la forma A/amorfa del compuesto de formula I y los demás documentos citados revelan la importancia de obtener estructuras cristalinas, debido a que dichos documentos no enseña ni sugiere como obtener las estructuras cristalinas específicas acá reivindicadas ("modificación C") y/o las características técnicas de las mismas es claro que a partir de las enseñanzas reveladas en dichos documentos no es posible obtener de manera obvia u evidente la presente solicitud.

En efecto, vale la pena resaltar que las formas cristalinas reivindicadas son el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos citados y que en segundo lugar, permiten la obtención de las estructuras cristalinas reivindicadas, que son bien definidas y perfectamente reproducibles (ver descripción de la presente solicitud). De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar condiciones tales como: (i) El solvente, a partir de una larga lista de posibles solventes, (ii) la temperatura, (iii) velocidad de agitación, (iv) enfriamiento/calentamiento, (v) cambio de pH, entre otras condiciones, que no son enseñadas ni sugeridas de forma específica para obtener la modificación C del compuesto de formula (I) de la presente solicitud en el estado de la técnica.

Con respecto a la modificación cristalina I, se pone de presente que la ventaja técnica de la modificación I es que es material anti-enriquecido (que en algunos casos es deseable) que se obtiene en una forma cristalina a diferencia de la forma amorfa visto previamente en la técnica anterior. Los materiales amorfos son termodinámicamente inestables y pueden cristalizar, dando lugar a inestabilidad de la formulación cuando se almacena en el tiempo. El hallazgo de que el anti-material enriquecido puede existir en una

forma cristalina no era predecible a partir de la técnica anterior y permite ahora que las formulaciones presenten una mayor estabilidad.

Con respecto al monohidrato en forma A, vale la pena resaltar que este es un monohidrato cristalino de la modificación I, y por ello también muestra las ventajas de la modificación cristalina I sobre la técnica anterior (es decir, una forma de cristal anti-enriquecido en oposición a una forma anti-enriquecido amorfo). En consecuencia, el monohidrato de A es inventivo por las mismas razones que la modificación cristalina I.

Asimismo, se aclara a su Despacho que el documento D2 no enseña o sugiere la existencia de otros polimorfos de la modificación cristalina A.

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

Así entonces, la forma cristalina reivindicada si representan un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una solución a un problema técnico. En consecuencia, la presente solicitud SI posee nivel inventivo.

De otro lado, se presenta anexo al presente memorial una gráfica de la calorimetría diferencial de barrido a partir de la cual se observa que la modificación cristalina C tiene un punto de fusión más alto que la modificación cristalina A y un mayor calor de fusión (que es proporcional al área bajo la curva). Esta es una evidencia clara para una persona experta en la técnica que la modificación cristalina C es termodinámicamente más estable que A y por lo tanto, de su actividad inventiva. En efecto, debido a que la modificación cristalina C tiene un punto de fusión más alto por lo que será termodinámicamente más estable que la modificación A (descrita en D1), bajo todas las temperaturas. La existencia de la modificación cristalina C no

era predecible a partir de la técnica anterior y la utilización de la modificación cristalina C permite las formulaciones que se prepararon con mayor estabilidad de la formulación. Por consiguiente, la modificación cristalina C de la reivindicación 1 es inventiva.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 28, 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.
- Gráfica de la calorimetría diferencial de barrido.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. **18 FEB. 2013**

REIVINDICACIONES

1. Modificación cristalina C de la syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica, donde dicha modificación cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamentos de intensidades relativas, donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 13,74 Å (fuerte), 7,95 Å (débil), 7,70 Å (media), 6,94 Å (media), 6,04 Å (débil), 5,47Å (fuerte), 5,27 Å (media), 4,88 Å (débil), 4,43 Å (media), 4,04 Å (fuerte), 3,72 Å (fuerte) y 3,59 Å (media).

2. La modificación cristalina de la reivindicación 1 caracterizada además por presentar en el termograma por calorimetría diferencial de barrido una señal endotérmica con un pico en el rango de 130°C a 142°C.

3. Modificación cristalina I de la anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica, donde dicha modificación cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamentos d e intensidades relativas, donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 16,19 Å (muy fuerte), 13,67 Å (débil), 11,77 Å (fuerte), 9,47 Å (media), 6,84 Å (débil), 5,49 Å (muy fuerte), 5,16 Å (media), 4,61 Å (fuerte), 4,22 Å (fuerte), 3,95 Å (fuerte), 3,80Å (media) y 3,59Å (débil).

4. Monohidrato en forma A de la anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica, donde dicha forma se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamentos d e intensidades relativas, donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 6,81 Å (débil), 6,39 Å (débil), 6,08 Å (débil), 5,50Å (débil), 5,33 Å (fuerte), 4,90 Å (débil), 4,43 Å (media), 4,25 Å (débil), 4,07 Å (débil), 3,96 Å

(media), 3,84 Å (media), 3,61 Å (débil), y 3,47 Å (débil).

5. El monohidrato como se define en la reivindicación 4 caracterizado además por presentar en el termograma por calorimetría diferencial de barrido una señal endotérmica en el rango de 50°C a 130°C.

6. Una composición que comprende syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida y anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida, donde la proporción de syn-amida a anti-amida varía de 80:20 a 95:5, donde la syn-amida está en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1 y donde al menos parte de la anti-amida es un monohidrato en forma A como se define en la reivindicación 4.

7. Una composición para el control de enfermedades en plantas útiles o en su material de propagación causadas por fitopatógenos, que comprende como ingrediente activo al menos un material sólido seleccionado entre:

la modificación cristalina C de la syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica como se define en la reivindicación 1;

la modificación cristalina I de la anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica como se define en la reivindicación 3;

el monohidrato en forma A de la anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica como se define en la reivindicación 4; y

la composición como se define en la reivindicación 6;

en una cantidad eficaz como fungicida junto con un portador adecuado.

8. Un método para controlar enfermedades en plantas útiles o en su material de propagación causadas por fitopatógenos, que comprende aplicar a las plantas útiles, a su locus o a su material de propagación una composición acorde con la reivindicación 7.

9. Un proceso para preparar una composición que comprende syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida y anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida, donde la proporción de syn-amida a anti-amida varía de 80:20 a 95:5, donde la syn-amida está como modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1 y donde la anti-amida es un monohidrato en forma A como se define en la reivindicación 4, que consiste en

(a) preparar una solución o una suspensión de la syn-amida y la anti-amida, donde la proporción de syn-amida a anti-amida varía de 80:20 a 95:5, en un solvente o en un agente de suspensión,

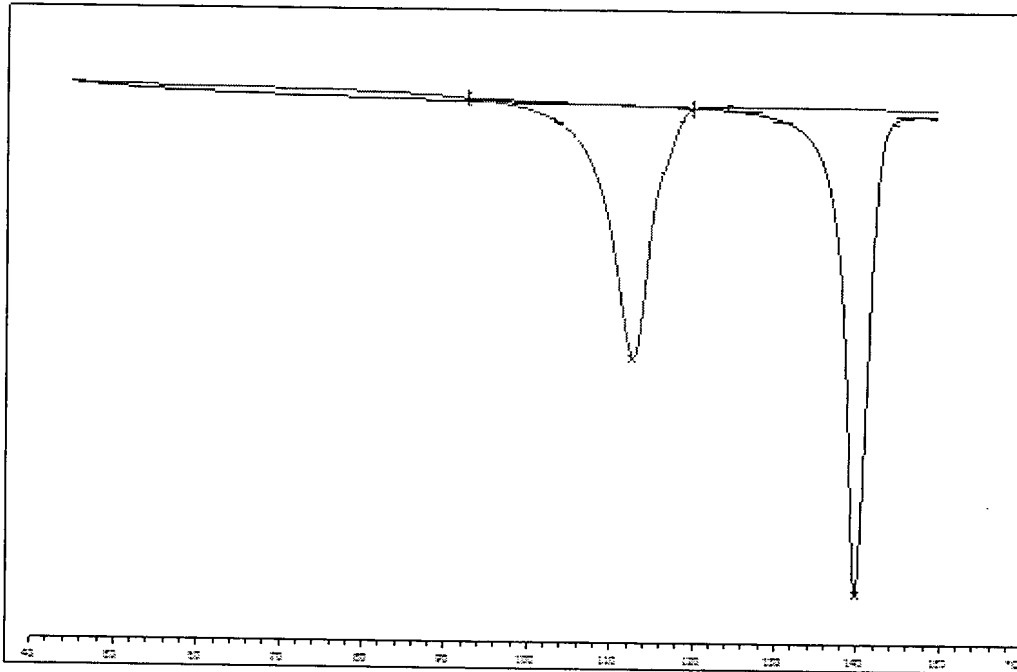
(b) cristalizar la composición deseada del solvente o agente de suspensión por el agregado de cristales de siembra en forma de:

(b1) la syn-amida en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1, o

(b2) una mezcla de la syn-amida en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1 y del monohidrato en forma A de la anti-amida como se define en la reivindicación 4, y

(c) aislar la composición deseada.

Calorimetría Diferencial de barrido (DSC) para las modificaciones cristalinas A y C



modificación cristalina A (rojo, izq): integral = -422.16 mJ, pico 112°C

modificación cristalina C (azul, derecha) integral = -457 mJ, pico 123°C

Estos resultados muestran que la modificación cristalina C tiene un punto de fusión más alto y más alto calor de fusión (proporcional al área bajo la curva) que indica que la modificación cristalina C tiene una estabilidad termodinámica mayor.