

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Laura Inigo Dangond
Lácerez

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-092694- -00008-0000

Fecha: 2013-01-11 16:49:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Medellín
Múnera

Re: Expediente N°. 09-092.694

Solicitud de Patente de Invención titulada: “MESILATO DE ETIL-AMIDA DEL
ÁCIDO 5-(2,4-DIHIDROXI-5-ISOPROPIL-FENIL)-4- (4-MORFOLIN-4-IL-
METIL-FENIL)-ISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO, HIDRATOS Y POLIMORFOS
DEL MISMO Y FORMULACIONES FARMACEUTICAS”

Solicitante: NOVARTIS AG y VERNALIS (R & D) LTD.

Nuestra Ref: P2009/000142

RESPUESTA AL OFICIO No. 15112, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 434
DE FECHA 28 DE AGOSTO 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** conformado por 6 Reivindicaciones, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 23 de diciembre de 2009.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las reivindicaciones 2 a 6 y 11;
- en las nuevas reivindicaciones 2 a 4, correspondientes a las antiguas Reivindicaciones 4, 7 y 9 respectivamente, se incluyeron los picos de difracción medidos de acuerdo con el ángulo de difracción 2θ del correspondiente patrón de difracción de rayos X;
- en la formulación de la nueva Reivindicación 5 se introdujeron las características de las antiguas Reivindicaciones 12 y 13;
- en la formulación de la nueva Reivindicación 6 se introdujeron las características de las antiguas Reivindicaciones 14 y 15.

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.

2. a- La Examinadora sugiere modificar el título de la solicitud.

b- Con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el título se modificó de la siguiente manera:

“MESILATO DE ETILAMIDA DEL ÁCIDO 5-(2,4-DIHIDROXI-5-ISOPROPIL-FENIL)-4-(4-MORFOLIN-4-IL-METIL-FENIL)-ISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO, HIDRATOS Y POLIMORFOS DEL MISMO Y FORMULACIONES FARMACEUTICAS”

3. a- La Examinadora argumenta que las reivindicaciones 2 a 10 no son claras, ya que no se caracteriza de manera adecuada la forma cristalina de la sal mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi -5-isopropil-fenil) -4-(4- morfolin-4il-metil-fenil) isoxazol-3-carboxílico. Además, las reivindicaciones 5, 8 y 10 se refieren a figuras del Capítulo Descriptivo.

b- Considero superada las anteriores objeciones, en tanto que en las nuevas reivindicaciones 2 a 4, que reclaman las formas cristalinas de la invención, se incluyeron los picos de difracción medidos de acuerdo con el ángulo de difracción 2θ de correspondiente patrón de difracción de rayos X.

Ahora bien, en cuanto al requisito de mencionar por lo menos 20 picos en el patrón de difracción de rayos X (DRX) con el fin de definir formas cristalinas, me permito señalar respetuosamente que este requisito carece de toda base científica y por tanto resulta totalmente arbitrario. No existe sustento técnico, ni científico, ni legal para dicho requerimiento ni en la Decisión 486, ni en el Manual Andino de Patentes, ni en cualquier bibliografía técnica consultada. Por lo tanto, solicito respetuosamente a la Examinadora motive dicho requerimiento mediante el uso de bibliografía técnica específica en el tema de cristalografía y caracterización de formas cristalinas polimórficas.

No existe diferencia técnica razonable entre una forma polimórfica caracterizada mediante 9, 10 o 12 picos del patrón de DRX o una caracterizada mediante 20 picos, siempre y cuando los picos reclamados sean relevantes para identificar inequívocamente la forma cristalina reclamada (de hecho, una forma cristalina dada puede eventualmente identificarse mediante un solo pico, si éste el el diferenciados de cualquier otra forma sólida del mismo compuesto). Adicionalmente, es obvio que entre más picos se puedan identificar, es más precisa la caracterización de una forma cristalina., sin embargo, este no puede ser el criterio que se aplica para determinar cuántos picos son necesarios para identificar de manera suficiente una forma cristalina dada. Por tanto, resulta impropcedente incluir un número determinado de picos, simplemente con el fin de cumplir un requisito que carece de toda base científica.

En el presente caso, los cristales aquí reclamados y divulgados, se encuentra caracterizados de manera apropiada e inequívoca mediante sus picos característicos. De mantener la Examinadora su objeción en este sentido, solicito se especifiquen las razones por las que los picos del patrón de DRX incluidos en las reivindicaciones, no resultan característicos y diferenciadores de los cristales reclamados.

Así entonces, las formas cristalinas aquí reclamadas y divulgadas, particularmente la formas cristalinas I, y los hidratos H_A y H_B del mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, se encuentran caracterizadas de manera apropiada en el nuevo pliego reivindicatorio, definiendo así de manera clara e inequívoca el alcance de la invención.

4. a- La examinadora indica que los términos “H_A” y “H_B” son designaciones arbitrarias dadas por el solicitante y carecen de un significado técnico, por lo cual las reivindicaciones 7 y 9 no son claras.

b- Respetuosamente considero desacertado y extralimitado objetar la denominación adoptada por el solicitante para nombrar los hidratos de su invención. La Examinadora debe recordar que el solicitante es libre de divulgar su invención, actuando como su propio lexicógrafo, siempre y cuando sea clara para una persona versada en la materia. En este caso, el Capítulo Descriptivo (página 9) es claro al definir las formas de hidrato H_A y H_B con la intención distinguir de manera más clara cada hidrato.

5. a- La Examinadora indica que el documento WO2004/072051 (D1) y la publicación "High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids"¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que realizó la evaluación de nivel inventivo mediante la aplicación de la técnica Problema-solución establecida en la guía de la Oficina Europea de Patentes de la Dr. Sofía Papathoma e indica que D1, el documento del arte previo más cercano, divulga la etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que sólo difiere de la presente invención en que no se especifican formas cristalinas de su sal mesilato.

Asimismo, la Examinadora argumenta que el efecto que proporciona esta diferencia está relacionado con la obtención de una forma cristalina estable en solución en medio acuoso, pero que dicho efecto no está sustentado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas.

La Examinadora señala que el Ejemplo 8, que ilustra la estabilidad a un pH de 4 en solución de glucosa al 5%, evalúa solamente una propiedad fisicoquímica, pero no resuelve ningún problema técnico, ya que no hay resultados comparativos que demuestren ventajas sobre el compuesto de D1. La Examinadora sostiene que establecer las propiedades fisicoquímicas de un nuevo cristal es una tarea rutinaria para el experto en la técnica.

Adicionalmente, la Examinadora señala que la preparación de sales de un compuesto activo es una práctica común para aumentar la solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad. Además indica que D2 también enseña que los estudios de preformulación contemplan la preparación de

¹ Sherry L. Morissette, et. Al., "High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids". Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300.

diferentes sales derivadas de una variedad de ácidos y bases con el fin de evaluar sus propiedades fisicoquímicas

La Examinadora concluye que no hay evidencia de ningún efecto mejorado y que los polimorfos nuevos son producto de las propiedades inherentes de los compuestos sólidos y corresponden a un fenómeno ampliamente conocido en el campo de la química y que cualquier experto en la técnica usando el conocimiento común acerca del polimorfismo es capaz de producir nuevas formas cristalinas con propiedades diferentes y por lo tanto la invención reclamada es obvia.

b- i) En primer lugar es importante resaltar que el arte previo citado no divulga o siquiera sugiere la sal mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

Claramente con base en las enseñanzas de D1 y D2, la sal de la presente invención no podría haber sido derivada de manera evidente, porque sencillamente no existen sugerencias ni enseñanzas claras que guiaran a la persona medianamente versada en la materia a intentar desarrollar específicamente el mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico..

Si bien D1 hace referencia al ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, este documento no contiene referencias específicas o enseñanzas relacionadas con la sal mesilato aquí reclamada. Es imposible para una persona medianamente versada en la materia, con base en las enseñanzas del arte previo citado, pronosticar que una nueva sal de dicho compuesto pudiera existir, y mucho menos, llegar a predecir eventualmente las propiedades que tendría.

En este sentido, me permito resaltar que la sal mesilato de etilamina del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico de la presente invención muestra una **solubilidad mejorada** en agua a pH 4,0 en comparación con la base libre (330 veces más soluble). De igual forma, la base libre es ligeramente higroscópica mostrando una máxima absorción del 1,8% de agua con una H.R. del 80% a 25°C, en tanto que la sal mesilato de la invención **no es higroscópica**, lo cual permite un manejo más adecuado en aras del desarrollo de formulaciones farmacéuticas. **Nada** en el arte previo citado por la Examinadora, conduciría a la persona medianamente versada en la materia a esperar que específicamente la sal mesilato de la presente invención, proporcionaría estas propiedades mejoradas.

La Examinadora parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que 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

ii) Ahora bien, con respecto a la forma cristalina I y los hidratos H_A y H_B, es preciso resaltar que ni D1 ni D2 divulgan o siquiera sugieren el mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, ni mucho menos sus formas cristalinas.

A la luz de las enseñanzas del arte previo citado, es claro que las formas polimórficas de la presente invención no podrían haber sido derivadas de manera evidente, porque sencillamente no existen sugerencias ni enseñanzas claras, que guiaran a la persona medianamente versada en la materia a intentar desarrollar específicamente el mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico ni sus formas cristalinas, y menos aún que indicaran que éstas pudieran siquiera existir.

Es decir, aunque D1 hace referencia al ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, este documento no contiene referencias específicas o enseñanzas relacionadas con las formas polimórficas aquí reclamadas. Es imposible a para una persona medianamente versada en la materia, con base en las enseñanzas de D1 y D2, pronosticar que las nuevas formas cristalinas pudieran existir, y mucho menos, llegar a predecir eventualmente las propiedades que tendrían.

En este sentido, como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, las formas polimórficas afectan drásticamente las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, lo que a su vez puede influir profundamente en la biodisponibilidad, manufactura, purificación, la estabilidad y otras características de rendimiento del compuesto.³ En particular, y en relación con la presente invención, las formas cristalinas de sistemas multicomponentes como sales, hidratos, solvatos, etc, siempre son impredecibles, por ejemplo la sal mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico puede ser un anhidro cristalino, un hidrato cristalino, o pueden existir en formas anhidras y

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.

³ Morrisette, S.L., et al. "High-Throughput Crystallization: Polymorphs, Salts, Co-Crystals and Solvates of Pharmaceutical Solids," Advanced Drug Delivery Reviews, 56:275-300 (at 276) (2004).

además incluyen mono-lactatos, di-lactatos, tri-lactatos etc., lo que resulta impredecible e inesperado para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Debe tenerse en cuenta que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de compuestos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño.⁴

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuáles compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales.

Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto de D1, pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de las formas cristalinas reivindicadas, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo.

De lo anterior se puede concluir que el estudio de las diferentes formas cristalinas de una molécula específica no es tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecir a partir de técnicas rutinarias y tampoco mediante técnicas computacionales a disposición de los expertos, lo cual contradice completamente las declaraciones del Despacho cuando menciona que es meramente “un trabajo rutinario”.

Dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Despacho no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable.

⁴ G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

iii) Con respecto a D2, éste documento es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela técnicas generales de cristalización, no divulga o sugiere que el mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico pudiera presentar formas cristalinas, tal como se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto (caracterizadas por sus patrones de difracción por rayos X). De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una nueva forma cristalina, siempre haría obvia toda invención. Es decir, bajo esta aproximación, al parecer, para la Examinadora las nuevas formas cristalinas no son patentables *per se*.

En conexión con lo anterior, resultaría importante para la Examinadora preguntarse ¿a partir de qué documento del arte previo se determinó la existencia, o probabilidad de existencia, del mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico y de sus formas cristalinas?. Asimismo, resulta importante preguntarse si en el criterio de la Examinadora, la formación de polimorfos es predecible. Es decir, para la Examinadora, ¿D2 enseña o sugiere cómo preparar particularmente los polimorfos aquí reivindicados? Es más, cabe preguntarse entonces si ¿es posible, de acuerdo con D2, obtener polimorfos de todos los compuestos conocidos? En este punto, solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente las anteriores preguntas.

De nuevo, a lo sumo, la persona medianamente versada en la materia podría intentar aplicar muchas de las condiciones y solventes que se mencionan en la literatura a alguna de las tantas sales posibles de un compuesto, pero no tendría nunca la certeza de que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, ni mucho menos cuál, o prever sus propiedades y ventajas o desventajas.

La única conclusión posible a partir del estado de la técnica es que las formas cristalinas de la presente invención, caracterizada por picos específicos característicos del patrón de difracción de rayos X, no se encontraban divulgadas o siquiera enseñadas en el arte previo citado, ni tampoco la posibilidad de producirlas. Es más, no existe sugerencia alguna sobre que dicha sal y sus formas cristalinas novedosas presentaran características ventajosas.

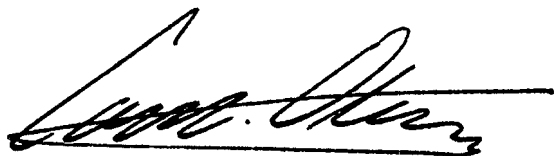
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por último, me permito insistir en que el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica de las formas cristalinas anhidras reivindicadas en la presente solicitud constituyen innegablemente la evidencia de que se está frente a “estructuras cristalinas inesperadas”, con lo cual se cumple el requisito de patentabilidad de nivel inventivo.

6. 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. Mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.
2. La forma cristalina I anhidra del mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que presenta unos picos de difracción característicos a 8,0, 11,9, 13,9, 14,2, 16,7, 18,5, 19,4, 22,7, 23,3 $\pm$ 0,2 grados 2θ , en un patrón de difracción de rayos X.
3. La forma hidrato H_A del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que presenta unos picos de difracción característicos a 11,0, 11,6, 14,1, 18,1, 20,1, 20,5, 21,1, 21,7, 21,9, 25,8 $\pm$ 0.2 grados 2θ , en un patrón de difracción de rayos X.
4. La forma hidrato H_B del mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que presenta unos picos de difracción característicos a 6,2, 10,1, 12,6, 14,5, 18,0, 18,5, 19,0, 20,4, 20,9, 21,8, 22,2, 25,4 $\pm$ 0.2 grados 2θ , en un patrón de difracción de rayos X.
5. La formulación que comprende mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico la cual es una solución acuosa que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que está libre de cualesquiera de las otras sales y que tiene un pH entre 3.2 y 5.2.
6. Una formulación que consiste en una solución acuosa isotónica de mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico y un 5% w/w de glucosa o manitol
