

SEÑOR MINISTRO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095-A-00003-0000

Fecha: 2011-03-10 11:24:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Ref.

EXPEDIENTE

03 003095A

PATENTE

SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPRAZOL DE
 BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA
 LA PREPARACION DE LA MISMA

CLASE

A61P25/18; C07D215/227; C07D215/22

SOLICITANTE

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

TRAMITE

PATENTE

EVENTO

REGISTRO

RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE
 INFORMACION

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N° 38.422 del C. S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. por el presente, doy respuesta a su Oficio N° 14098 del 29 de Octubre de 2010 en los siguientes términos:

Generalidades en relación con la presente invención.

No es cierto que la solicitud de la referencia carezca de nivel inventivo, toda vez que las formas cristalinas reivindicadas no eran conocidas, ni se habían utilizado a las fechas de prioridad (25-9-2001, 14.11-2001, 27-3-2002) y a la fecha de presentación (20-01-2003) de la solicitud colombiana.

El nivel inventivo y la aplicabilidad en la industria, del presente invento se explican a continuación

En primer lugar deseamos hacer énfasis en que el presente invento no apunta a encontrar por sí mismo formas novedosas polimórficas cristalinas, sino "un nuevo Aripiprazol de baja Higroscopicidad" y "procesos para su preparación".

De acuerdo con las circunstancias, los inventores actuales, han realizado trabajos extensos de investigación con el fin de obtener un Aripiprazol Higroscópico bajo, difícilmente convertible en hidratos, y los procesos para la preparación del Nuevo Aripiprazol de baja higroscopicidad, según se reivindica en estas reivindicaciones.

Debido a que ninguna de las referencias de la técnica anterior, describe o sugiere El Nuevo Aripiprazol Higroscópico bajo, o el proceso para su preparación, el Nuevo Aripiprazol de baja higroscopicidad no se puede obtener antes del presente invento, de tal manera que el problema antes mencionado, puede ser resuelto mediante este invento por primera vez.

Además, el Nuevo Aripiprazol de baja higroscopicidad de acuerdo con el presente invento, es muy significativo para la aplicabilidad en la industria.

En este orden de ideas, se puede comprender que la "baja Higroscopicidad" del Aripiprazol según el presente invento, nunca ha sido simplemente una propiedad física predecible, si entendemos el significado antes mencionado del presente invento.

Se entiende que además de la novedad y aplicabilidad en la industria, el nivel inventivo también se requiere para reconocer la patentabilidad del invento.

La presente invención claramente tiene novedad, nivel inventivo y aplicabilidad en la industria.

Particularmente, el nivel inventivo de este invento, está en la baja Higroscopicidad del Aripiprazol preparada mediante el proceso de este invento.

Deseamos explicar que dicha "Higroscopicidad baja" del Aripiprazol preparada mediante este proceso, ha sido inesperada para la persona con conocimientos corrientes en la técnica, en vista de las referencias anteriores, hechas a la técnica.

Las referencias mencionadas por el Examinador, no se refieren a la propiedad específica del Aripiprazol por sí misma.

Se trata claramente de un conocimiento técnico general para la persona con conocimientos corrientes en la técnica, en el sentido que las propiedades físicas son variadas de acuerdo con la estructura específica del compuesto mismo.

Así las cosas todo demuestra que es imposible para la persona con conocimientos corrientes en la técnica poder predecir El Nuevo Aripiprazol Higroscópico bajo, con base en el conocimiento general, descrito en las referencias citadas.

Ahora procedemos a explicar la patentabilidad de las reivindicaciones anexas del presente invento en forma detallada, con los ejemplos descritos en la presente especificación.

1. En relación con el punto 4 del Oficio, "Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486) "Nivel Inventivo (artículo 18 D486)"

- 1.1. Reivindicaciones 1 a 7 de la presente invención.

El "Hidrato A de Aripiprazol" del presente invento, es claramente distinto de los cristales de aripiprazol anhidroso (cristales de hidrato de Aripiprazol), divulgados en la referencia de la técnica anterior, **(D1)**, The Fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol", de octubre 6-8, 1996), que además, la Descripción de la presente invención cita a modo de mero antecedente de la invención, (Ver página 2 líneas 10 y 11).

- 1.2. Más particularmente los cristales de Hidrato de Aripiprazol, obtenidos en el ejemplo de Referencia 3, páginas 63 a 64 en la descripción, corresponden a lo divulgado en "The Fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Crystal Transformation of aripiprazol", de octubre 6-8, 1996, y el termograma termogravimétrico/diferencial y el diagrama de difracción de polvos de rayos X, que le corresponde, se muestra en las figuras 6 y 7 de los presentes dibujos.
- 1.3. Por otro lado el Hidrato A de Aripiprazol, del presente invento se obtuvo en el Ejemplo 1 (Ver páginas 67 y 68 de la descripción, y el termograma termo gravimétrico/diferencial y el diagrama correspondiente de difracción de rayos X en polvo, aparecen en las figuras 1 y 3 de los presentes dibujos.

- 1.4. Como se describe claramente en la página 67, en el tercer párrafo del Ejemplo 1 hasta la página 68 de la descripción, los cristales de Hidrato de Aripiprazol, conocidos en la referencia de la técnica anterior (figuras 6 y 7) se pueden diferenciar claramente del "Hidrato A de Aripiprazol" del presente invento (Ver figuras 1 y 3).
- 1.5. Además, el "Hidrato A de Aripiprazol" del presente invento es útil como intermedio para preparar los cristales B de Aripiprazol Anhidroso higroscópico bajo del presente invento, según se menciona en la descripción (Ver página 4, líneas 12 a 17 de la descripción).
- 1.6. La referencia citada por el Examinador (D1), no divulga ni sugiere el hecho antes mencionado relacionado con el "Hidrato A de Aripiprazol" del presente invento. En este sentido el "Hidrato A de Aripiprazol" y los procesos para su preparación definidos en las reivindicaciones 1 a 7 tienen una clara patentabilidad. De esta manera, las reivindicaciones 1 a 7 del presente invento, tienen nivel inventivo, al igual que aplicabilidad en la industrial.
- 1.7. El documento denominado "The Fourth Japan-Korea symposium on separation technology "Study on Cristal Transformation of aripiprazol", de Octubre 6-8, 1996"(D1) describe el aripiprazol. Sin embargo tal referencia no menciona nada en cuanto a los polimorfos cristalinos novedosos del Aripiprazol higroscópico bajo y los procesos para su preparación.

El proceso descrito en la referencia citada, simplemente indica que el Aripiprazol tiene "alta higroscopicidad" y el aripiprazol así obtenido se transforma fácilmente en el hidrato, incluso en una preparación farmacéutica.

Mas específicamente los cristales de Aripiprazol obtenidos en los Ejemplos de Referencia 1 a 3 de la descripción (Ver páginas 61 a 64) corresponden a los cristales de aripiprazol obtenidos por medio del proceso convencional divulgado en D1.

- 1.8. Como se indica claramente en la tabla 1 de la descripción (Ver página 85), los cristales de aripiprazol en términos de su higroscopicidad, obtenidos mediante el proceso convencional, fueron bastante inferiores a los Cristales de Aripiprazol Anhidroso del presente invento.
- 1.9. Según se puede observar, en el contenido de humedad después de 24 horas que se muestra en la tabla 1, los ejemplos de referencia 1 y 2 fueron de 3.28% y 1.78% y los ejemplos 2 al 15, para los Cristales de aripiprazol anhidroso para la presente invención fueron de 0.09% como máximo.
- 1.10. Además, las tabletas en el Ejemplo de Referencia 4 de la descripción, (Ver páginas 64, 65 y 66) contenían aripiprazol anhidroso obtenidas en el Ejemplo de referencia 2, en tanto que las tabletas en el Ejemplo de Referencia 5, (Ver páginas 66 y 67), contenían cristales B de Aripiprazol Anhidroso de la presente invención.
- 1.11. Como se indica claramente en la Tabla 2 de la descripción, (Ver página 99) las tabletas que contienen aripiprazol anhidroso convencional obtenidas en el Ejemplo de Referencia 2, (abierto a 25° C / 60% de RH humedad relativa, después de 6 meses: 44.3%, abierto a 40° C / 75% de humedad relativa después de 1 semana: 44.1%) fueron bastante inferiores en la tasa de disolución para las tabletas que contenían cristales B de Aripiprazol Anhidroso de la presente invención (abierto a 25° C / 60% de humedad relativa, después de 6 meses: 61.9% abierto a 40° C / 75% de humedad relativa después de 1 semana: 65.2%).

- 1.12. De acuerdo con lo anterior el nuevo aripiprazol de baja higroscopicidad, se puede obtener a través de un proceso novedoso que se describe por primera vez en la presente invención.

Debido a que ninguna de las referencias de la técnica anterior (D1, D2 ó D3) describe ni sugiere el aripiprazol higroscópico bajo y el proceso para su preparación, el nuevo aripiprazol de baja higroscopicidad no se puede obtener antes del presente invento.

Lo anterior indica que el presente invento puede solucionar el problema antes mencionado de cristales convencionales de aripiprazol, tales como alta higroscopicidad y tasa inferior de disolución en una preparación farmacéutica, por primera vez.

El presente invento tiene un gran significado en cuanto a nivel inventivo al igual que aplicabilidad en la industria dentro de dicho contexto.

2. Propiedades físico-químicas del “Hidrato A de Aripiprazol” de la presente invención.

- 2.1. El hidrato A de Aripiprazol del presente invento tiene las propiedades físico químicas, que son sustancialmente: (1) En el análisis de la termogravimetría / termodiferencial (tasa de calentamiento 5° C /min), la curva endotérmica que aparece en la figura 1; (2) el espectro ¹H-NMR (DMSO -d₆, TMS) que se observa en la figura 2; (3) el espectro de difracción de polvo de rayos X, que aparece en la figura 3; (4) las bandas de absorción infrarrojas en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm⁻¹ en el espectro IR (KBr); y (5) a un tamaño medio de partícula de 50 µm o menos, según se mencionó en la descripción (Ver páginas 22 y 23, en “Caracterización del hidrato A”).
- 2.2. Particularmente, en relación con la curva endotérmica del Hidrato A de Aripiprazol del presente invento, este se caracteriza por la apariencia de un pequeño pico a 71° C, y un pico endotérmico gradual alrededor de 60° C hasta 120° C como se observa en la figura 1.
- 2.3. En este aspecto, queremos hacer énfasis definitivamente en que la Figura 1 y la Figura 6, y la figura 3 y la figura 7, de los dibujos de la presente invención indican claramente la diferencia entre el presente hidrato A de Aripiprazol, (Figura 1 y Figura 3, Ejemplo 1), y los cristales de hidrato de aripiprazol convencionales (figura 6 y figura 7, Ejemplo de Referencia 3).
- 2.4. Según se menciona en la descripción, (Ver página 68, tercer párrafo) al comparar la figura 1 con la figura 6, podemos establecer que el hidrato convencional de aripiprazol sin triturar (figura 6), presenta una curva endotérmica aguda de 123.5° C, en tanto el presente Hidrato A de Aripiprazol (figura 1) no se caracteriza por tener dicho pico alrededor de 123.5° C.

Además según se menciona en la descripción, (Ver en página 67 el cuarto párrafo del Ejemplo 1, hasta la página 68, el primer párrafo), al comparar la figura 3 con la figura 7, podemos observar que el espectro de difracción de rayos X de la figura 3, (Ejemplo 1) es claramente distinto en la intensidad y en el patrón de los picos del que se observa en la figura 7 (Ejemplo de Referencia 3).

- 2.5. El actual Hidrato A de Aripiprazol no se puede obtener de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo de la referencia 2 o en el ejemplo de la referencia 3 de esta especificación.

Según se menciona en el ejemplo 1 de la descripción, los cristales de hidrato de Aripiprazol obtenidos en el ejemplo de la referencia 3, fueron triturados y luego el hidrato A de Aripiprazol del presente invento se pudo obtener.

- 2.6. El Hidrato A de Aripiprazol del presente invento que tiene las propiedades físico químicas antes mencionadas es útil como un material de inicio para la preparación de Cristales B de Aripiprazol Anhidroso del presente invento que presenta una baja higroscopicidad.
- 2.7. Los presentes Cristales B de aripiprazol anhidroso, mantienen un contenido hídrico de 0.4% o menos incluso después de 24 horas, dentro del desecador con una graduación de temperatura de 60° C y una humedad del 100% según se menciona en la descripción.

Por otro lado, los cristales convencionales de aripiprazol anhidroso, tienen la desventaja de presentar propiedades higroscópicas. Cuando los cristales convencionales anhidrosos, se exponen a la humedad, fácilmente se convierten en cristales hidrosos, según se describe en la descripción. (Ver página 2 último párrafo hasta página 3, segundo párrafo)

- 2.8. Según se menciona en la descripción, (Ver página 25 a 26, "Proceso para preparar los cristales B de aripiprazol anhidroso") cuando la formulación para la cual se requiere un tamaño pequeño de partícula, es decir, formulaciones sólidas como tabletas, tabletas de fusión rápida y similares, es necesaria la trituración para su preparación.

Sin embargo cuando una cantidad grande de aripiprazol anhidroso convencional o Cristales B de Aripiprazol Anhidroso, presentan un tamaño mayor de partícula que se tritura, las sustancias trituradas, se adhieren entre sí en la máquina de trituración, de manera que es difícil preparar los Cristales B de aripiprazol anhidroso a nivel industrial.

- 2.9. Por otro lado, según el presente invento, los Cristales B de aripiprazol anhidroso, que tengan pequeños tamaños de partícula, se pueden obtener en alta producción con buenas condiciones de operabilidad, calentando el hidrato A de Aripiprazol del presente invento a 90-125° C, según se mencionó en la descripción. (Ver página 26 hasta página 27, línea 2).

Los Cristales B de aripiprazol anhidroso obtenidos de esta manera del presente invento tienen un bajo nivel de higroscopicidad. Por lo tanto, la composición medicinal que comprende los presentes Cristales B de aripiprazol anhidroso es extremadamente estable, y no se registra sustancialmente una disminución de solubilidad, incluso si se almacenan por un periodo de tiempo prolongado. (Ver página 57, párrafo tercero de la descripción).

- 2.10. El hidrato A de Aripiprazol del presente invento, al ser útil para la preparación de los presentes cristales B de Aripiprazol Anhidroso, se pueden obtener triturando hidratos convencionales, de manera que el tamaño de partícula sea de 50 μ m o menos, según se menciona en la descripción. (Ver página 23, "Proceso para preparar hidrato A").

- 2.11. D1 no divulga o sugiere que el hidrato A de Aripiprazol y el proceso para su preparación en el presente invento se mencionaran anteriormente. En este sentido el Hidrato A de Aripiprazol, y el proceso del presente invento, tienen novedad, nivel inventivo y aplicabilidad en la industria.

3. Ahora pasamos a describir a D1, "The Fourth Japanese-Korean Symposium on Separation Technology "Study on Crystal Transformation of ARIPIPRAZOLE", pp 937-940 de Octubre 6-8, 1996".

- 3.1. La referencia divulga que los cristales de aripiprazol anhidroso se obtuvieron calentando hidrato de aripiprazol convencional a 80° C.
La referencia enseña que existen cristales tipo 1 y 2 en los cristales de aripiprazol anhidroso;
- Los cristales tipo 1 de aripiprazol anhidroso, que se obtienen por recristalización del aripiprazol a partir del etanol o calentando hidratos convencionales de Aripiprazol (tipo 3) a 80° C;
- Los cristales tipo 2 de aripiprazol anhidroso, que se preparan calentando los cristales tipo 1 de aripiprazol anhidrosos, a 130° - 140° C durante 15 horas (ver información en la pagina 938 de la referencia).
- Sin embargo la referencia es muy vaga en cuanto al hidrato A de Aripiprazol, del presente invento que tiene propiedades físico químicas (1) a (5) según se menciono anteriormente.
- En este caso, es preciso hacer énfasis nuevamente en el hecho que las figuras 1 y 6 y las figuras 3 y 7, de los dibujos presentes, indican claramente la diferencia entre el presente Hidrato A de Aripiprazol (fig. 1 y fig 3, Ejemplo 1) y los cristales convencionales de Hidrato de Aripiprazol (fig 6 y fig 7, Ejemplo de Referencia 3).
- 3.2. Téngase en cuenta que “los cristales de hidrato de aripiprazol”, obtenidos en el Ejemplo de Referencia 3, de la descripción,(Ver páginas 63 a 64) corresponden a los cristales tipo 3 de la referencia; y que los cristales de aripiprazol anhidroso obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 de la presente descripción, corresponden a los cristales tipo 1 de D1.
- El hidrato A de Aripiprazol del presente invento es claramente distinto de los cristales del hidrato convencional de aripiprazol, que se divulga en D1.
- 3.3. Además, no hay divulgación en la referencia, en cuanto a que el hidrato A de Aripiprazol, del presente invento sea notoriamente útil para la preparación de los presentes Cristales B de aripiprazol anhidroso, que tienen baja higroscopicidad. Obviamente no divulga el proceso para preparar el presente hidrato de Aripiprazol, triturando hidratos convencionales, de manera que el tamaño de partícula sea de 50µm o menos.
- 3.4. En realidad, el aripiprazol anhidroso convencional, obtenido por el proceso divulgado en D1 tiene la desventaja de la propiedad higroscópica (Ver el Ejemplo de Referencia 2 y la Tabla 1, que aparece en la descripción).
- Lo anterior indica que D1 enseña que los cristales convencionales de hidrato de aripiprazol, se transforman en cristales de aripiprazol anhidroso, calentándose a 80° C, y que existen dos tipos (tipo 1y 2) en los cristales de aripiprazol anhidroso.
- Sin embargo D1 no divulga o sugiere el proceso de preparación del hidrato A de Aripiprazol del presente invento, y que el hidrato A de Aripiprazol del presente invento pueda ser notoriamente útil para la preparación de los cristales de aripiprazol anhidroso con baja higroscopicidad.
- 3.5. Según lo anterior el Hidrato A de Aripiprazol y el proceso para su preparación reivindicados en estas reivindicaciones, es novedoso, tiene nivel inventivo y aplicabilidad industrial sobre la referencia, es decir se aplican “The Fourth Japanese-Korean Symposium on Separation Technology “Study on Crystal Transformation of ARIPIPRAZOLE”, pp 937-940 de Octubre 6-8, 1996”,
4. Según el Examinador “D2 divulga, que la obtención y caracterización de polimorfos es una labor rutinaria en el desarrollo y preformulación de preparados

farmacéuticos (pág. 1913 col.2)..." por lo que concluye la falta de nivel inventivo de la presente invención.

- 4.1. A ello contestamos así: Lo anterior puede decirse en el momento en que se obtengan polimorfos higroscópicos bajos.

En particular, lo anterior se basa en una percepción. Esta es una percepción errada puesto que se pueden obtener fácilmente de la técnica anterior debido a que ya se han obtenido los polimorfos cristalinos higroscópicos bajos.

- 4.2. El Examinador sostiene que la tasa de disolución es una constante física que puede determinarse mediante trabajo rutinario y por ello, no hay un nivel inventivo al proporcionar un compuesto que sea superior en la tasa de disolución.

Estamos de acuerdo que es un trabajo rutinario determinar la tasa de disolución de un compuesto.

- 4.3. Sin embargo, la provisión de polimorfos de cristales de aripiprazol que tengan una tasa de disolución superior no se divulga o se sugiere en D1, D2 ó D3.

El aripiprazol anhidroso convencional es higroscópico y fácil de cambiar a un hidrato luego de un almacenamiento prolongado.

Por ello, la tasa de disolución del mismo disminuye y no puede mantener la Concentración Sanguínea Máxima (Cmax).

- 4.4. De otra parte, se encuentra que los cristales de aripiprazol anhidroso B de la presente solicitud no tienden a ser formas de hidrato y por lo tanto, la tasa de disolución apenas se reduce y puede mantener la Concentración Sanguínea Máxima (Cmax).

- 4.5. Mantener la Concentración Sanguínea Máxima (Cmax) significa que los cristales de aripiprazol anhidroso B de la presente solicitud pueden ejercer suficiente eficacia del medicamento en el cuerpo humano luego de almacenamiento prolongado en comparación con el aripiprazol anhidroso convencional. En particular, este hecho significa que son excelentes como medicamento antipsicótico.

- 4.6. D1, D2, ó D3 no divulgan o sugieren lo anterior.

Aún si existen muchos polimorfos cristalinos, sería difícil esperar la existencia de polimorfos cristalinos que no tiendan a ser una forma hidrato y puedan mantener el Cmax y ser excelentes como medicamento antipsicótico para la persona versada en la técnica.

5. Según el Examinador, "D3 enseña que la trituración es un método común por el cual es posible que a partir de formas metaestables de ciertos compuestos se promueva la transición a formas mas estables. (pág 1142 numeral E.)"

- 5.1. Sin embargo, si se encuentra novedoso el Hidrato A de Aripiprazol novedoso y si se usa, se lograría obtener, industrial y establemente, los cristales B de aripiprazol novedosos para una preparación farmacéutica oral sólida tal como una tableta, gránulo desintegrante, etc.

- 5.2. Poder obtener los cristales de Aripiprazol Anhidroso B novedosos, de manera industrial y estable, indica que es posible proveer de manera estable un fármaco que sea útil para una sociedad.

Esto es muy importante para la Industria farmacéutica, como lo es la tecnología que ha alcanzado la presente invención al encontrar el Hidrato A de Aripiprazol novedoso.

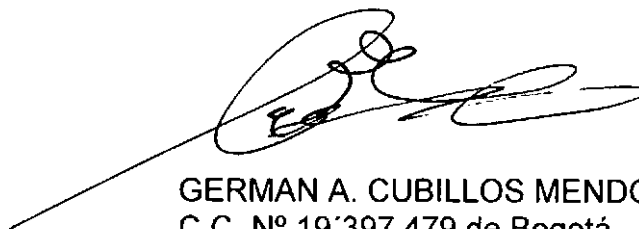
Para lograrlo no basta con seguir la rutina que utiliza el método para la preparación de polimorfos de cristales de Aripiprazol Anhidroso en D2 y D3.

Por lo tanto, para una persona versada en la técnica no sería fácil concebir lograr la presente invención y por lo tanto, la presente invención tiene nivel inventivo.

De esta manera dejo contestado el requerimiento, solicitando de nuevo se conceda el privilegio de patente de la referencia.

Sin otro particular me suscribo del Señor Ministro.

Cordialmente,



GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19'397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667