



No. 14-146898- -00005-0000

Fecha: 2015-08-27 16:51:51 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 25

Carlos R. Olart
Juan G. Mour

Alexander Agudal
Carlos A. Parr
Juan F. Acost
Mónica Guevar
Andrés Alvarad
María C. Calderó
Mauricio Ávil
Gina Cácer
Isabella Herr
Zaava Ravi
Alejandro Mour
Miguel F. Porra
Catalina Amay
Laura M. Escoba
Lorena Andrad
Sergio Arboled
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Ana
Guillermo Parr
Enka Jhisset Suárez
Liliana Galind

Medellí
María C. Múner
Eddie Manota
Adrián Santamarí
Camilo A. Bern
Daniela Loper

Barranquill
Gina de Echeon
Jose J. Dangon

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 14-146.898

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NUEVAS FORMAS Y SALES
DE UN DIHIDROPIRROLO[1,2-C]IMIDAZOLILO, INHIBIDOR DE
ALDOSTERONA SINTASA O AROMATASA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000086

RESPUESTA AL OFICIO No. 5767, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 022
DE FECHA 02 DE JUNIO DE 2015
(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 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 26 de noviembre de 2014.

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

- se eliminó la Reivindicación 11;
- en la nueva Reivindicación 1 se estableció que la forma cristalina reclamada corresponde a la forma A, se incluyeron algunos picos característicos de la forma A, y el equipo y método para determinar dichos picos, todo lo que encuentran soporte en la Reivindicación 6 y en las páginas 20 y 21 del Capítulo Descriptivo;
- se eliminó la expresión "aproximadamente" de la Reivindicación 2;
- se elimina la expresión "en $\pm 0,5$, en particular" de las Reivindicaciones 6 a 9;

- se elimina la posibilidad de múltiples picos característicos de la Reivindicación 7;
- se limita la cantidad de picos característicos a 11, 13, 15, 17 o todos en la Reivindicación 8;
- se elimina la expresión “*especialmente de 1 a 0,55 a 0,65, más especialmente de 0,57 a 0,61, por ejemplo, entre 1 y 0,59*” de la Reivindicación 9;
- se incluye la Figura 1-A en la Reivindicación 10 en donde se muestran todos y cada uno de los picos de la forma cristalina A;
- la nueva Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 12) ahora depende de las Reivindicaciones 1 a 10, la cual ahora se refiere a la forma cristalina A y ya no hace mención alguna sobre ácido nítrico o la formación de sales de nitrato;
- las nuevas Reivindicaciones 11 y 12 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 12 y 13, respectivamente.

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 inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque las diferentes formas cristalinas de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo no están caracterizadas. La Examinadora señala que los polimorfos deberían ser caracterizados por sus parámetros fisicoquímicos tales como difracción de rayos X, difracción de rayos X en polvo (DRXP) (con al menos 20 picos), espectroscopia Raman e infrarrojo (IR), espectroscopia C¹³-RMN (resonancia magnética nuclear de carbono 13), y métodos de análisis térmico como TGA (termogravimétrico), DTA (análisis diferencial térmico) y DSC (calorimetría diferencial de barrido);
- la expresión “*aproximadamente*” en la Reivindicación 1 es ambigua y no limita el alcance de la solicitud, por lo que sugiere utilizar valores precisos;
- las Reivindicaciones 7 y 8 reclaman la forma cristalina por al menos 4 a 9 picos de difracción de rayos X, lo cual es insuficiente para caracterizar un cristal. De acuerdo con Bhattacharya¹, existen diferentes polimorfos que

¹ H. G. Brittain, ed., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd ed, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 192 (New York: Informa Healthcare, 2009), 334 and 335.

pueden compartir incluso tres picos principales, por lo que se requiere al menos de los 10 picos más importantes de XRPD junto con sus tolerancias para identificar una forma cristalina única;

- la Reivindicación 10 hace referencia a la Figura 1-A, lo cual no es aceptable debido a que un cristal debe caracterizarse por sus parámetros fisicoquímicos.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y sus cambios, los cuales fueron mencionados en el numeral 1 del presente memorial.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, considero superadas las objeciones frente a la expresión “*aproximadamente*”, así como la falta de parámetros fisicoquímicos que le dan a la forma cristalina A su identidad mediante el patrón de difracción de rayos X en polvo. Asimismo, considero superada la objeción de la Reivindicación 10 en tanto ésta ahora se define por medio del patrón de difracción de rayos X particular de la forma cristalina A, tal y como se encuentra la Figura 1-A en el Capítulo Descriptivo.

ii) Ahora bien, respecto a las recomendaciones realizadas por la Examinadora sobre la caracterización de la forma cristalina con base en los picos característicos del patrón de difracción de rayos X, me permito recordar respetuosamente que el difractograma de cada compuesto contiene picos esenciales y característicos que funcionan como la huella digital del mismo. En otras palabras, un compuesto puede caracterizarse incluso por un único pico que resulte diferencial y particular de su estructura, su celda unitaria, índices de Miller, distancias interplanares, entre otros parámetros que definen un cristal. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de entender el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado (en particular el cristal de las Reivindicaciones 1 a 10), que resulta completamente claro ya que éste ahora se encuentra caracterizado por los picos característicos de la forma cristalina del compuesto reivindicado.

En el presente caso, el cristal aquí reclamado y divulgado, se encuentra caracterizado de manera apropiada e inequívoca mediante sus picos característicos incluida la fuente de radiación y el método con el cual fue medido. Tan válida es la caracterización de la Forma Cristalina A reclamada, que la Oficina Europea de Patentes (EPO) ha aceptado la Reivindicación 1 de la presente solicitud tal como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, como se evidencia en la Comunicación de acuerdo con la Regla 71(3) del EPC (intención de conceder) que se emitió para la contraparte europea de la presente solicitud el 30 de junio de 2015 (adjunta al presente memorial como Anexo 1).

En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones carecen de unidad de invención en tanto se encuentran dos grupos de invenciones que no comparten un único concepto inventivo, los cuales son:

- Grupo Inventivo I: Una sal de fosfato de 4-(*R*)-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina, un método para producirla y composiciones de la misma; y
- Grupo Inventivo II: Una sal de nitrato de 4-(*R*)-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina, un método para producirla y composiciones de la misma.

b- Nuevamente, llamo la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron completamente las sales de nitrato del compuesto 4-(*R*)-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial.

Así las cosas, y teniendo en cuenta la modificación anteriormente mencionada, ahora se reclama única y exclusivamente la sal de fosfato de 4-(*R*)-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina A, definida por los picos característicos de difracción de rayos X en polvo, por lo que se limita al Grupo Inventivo I, así cumpliendo con los requisitos de unidad de invención.

4. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de novedad a la luz de la solicitud de patente WO2011/088188 (D1), pues ésta divulga la sal de fosfato de 4-(*R*)-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo (página 7, línea 30 hasta la página 10, línea 20), que anticipa las características esenciales de la Reivindicación 1.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto la nueva Reivindicación 1 reclama particularmente una sal de fosfato de 4-(*R*)-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina A con un patrón de difracción de rayos X en polvo que

muestra al menos uno o todos los siguientes picos, dados en valores del ángulo de refracción 2-theta (θ), en donde cada pico puede variar por ± 0.5 grados: 12.9, 16.3 y 20.4 grados; en donde dicho patrón puede determinarse unos parámetros y equipo especificados en la Reivindicación 1.

En este sentido, me permito aclarar que aunque D1 menciona de manera general la sal de dihidrógeno fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, pero dicho documento **NO** menciona una forma cristalina ni tampoco los picos característicos de ésta que se reclaman en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Así, es claro que D1 no divulga específicamente las características estructurales de la presente invención.

En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En el presente caso, D1 **NO** divulga, enseña o describe explícitamente y sin ambigüedades las características esenciales de la forma sólida cristalina aquí reclamada (Forma Cristalina A), por lo tanto, su novedad frente a D1 debe ser reconocida.

5. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y los artículos “*Polymorphism in Pharmaceutical Solids*”⁴ (D2) y “*Pharmaceutical Salts*”⁵ (D3).

En particular, la Examinadora señala que las Reivindicaciones 3 a 9 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D2 luego de llevar a cabo el método problema-solución en el análisis de nivel inventivo en polimorfos descrito en la presentación de la Dra. Sofia Papathoma titulada “*Patenting Polymorphs at the European Patent Office*”⁶. Mediante este método, la Examinadora concluye que:

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

⁴ Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*.

⁵ S. M. Berge, L. D. Bighley, and D. C. Monkhouse, “Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66, no. 1 (January 1977): 1–19.

⁶ Sofia Papathoma, Ph.D., *Patenting Polymorphs at the European Patent Office*, 2006

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- D1 es el arte previo más cercano en tanto éste divulga la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo.
- la presente invención difiere de D1 en tanto la anterioridad no especifica los parámetros del espectro de difracción de rayos X ni de TG/DTA.
- el efecto técnico que logra la nueva configuración cristalina consiste en una menor higroscopicidad con respecto a la sal clorhidrato, aunque la sal nitrato es aún menos higroscópica.
- el problema técnico que soluciona la presente solicitud es “¿cómo identificar los polimorfos de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo conforme a las enseñanzas de D1?”.

No obstante, y de acuerdo con los resultados del Capítulo Descriptivo, la Examinadora señala que la solubilidad de la forma cristalina de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo tiene una menor higroscopicidad con respecto a la sal clorhidrato, por lo que no se evidencia una ventaja o superioridad de la forma cristalina reclamada, ya que no existen estudios comparativos.

En este sentido, la solución al problema técnico como se reclama en la presente invención se considera obvia, pues D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, lo que hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran en la Tabla 2. D2 también enseña que una metodología común para mejorar la solubilidad de un compuesto es producir sales derivadas de los compuestos activos, en donde la difracción de rayos X es una técnica común para identificar las formas sólidas de los compuestos de interés. Por consiguiente, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia con las enseñanzas de D1 y D2, se vería motivada a identificar otras posibles formas cristalinas de la molécula. Adicionalmente, la Examinadora señala específicamente que “es evidente que se pretende protección para un estado cristalino de la sal sódica del compuesto de fórmula (1), que aunque es nuevo por no encontrarse divulgada el espectro de difracción de rayos X y el TG/DTA reivindicado”⁷. Por todo lo anterior, la Examinadora concluye que la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo cristalina reclamada carece de nivel inventivo.

En adición a lo anterior, la Examinadora también establece que la Reivindicación 12 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D3. D3 enseña que la formación de sales permite modificar las

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, Oficio No. 5767 notificado por Fijación en Lista No. 022 de fecha 02 de junio de 2015, página 5, ítem 4 del método problema-solución, líneas 26 a 28.

propiedades físicas y farmacocinéticas de un activo, que es de gran utilidad para los formuladores. Además, la presente invención carece de información que permita establecer que las sales obtenidas sean inesperadamente ventajosas frente a la sal fosfato divulgada en D1. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia frente a la necesidad de obtener sales cristalinas alternativas del compuesto de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, utilizaría las enseñanzas de D3 en el compuesto ya divulgado en D1, llegando al proceso reclamado en la Reivindicación 12, por lo que éste carece de nivel inventivo.

b- En primer lugar, y con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), este análisis se debe desarrollar mediante un estudio **objetivo** del arte previo, sin influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar.⁸

El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la Examinadora enfoca primero su atención en la comprensión del problema superado y la solución suministrada en ese momento por el Solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto. Con el fin de minimizar ese riesgo, realizaré a continuación el análisis del nivel inventivo de acuerdo con el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y lo realizaré de acuerdo a la metodología descrita por la Guía de la SIC respecto a polimorfos⁹:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

D1 puede ser considerado como el documento más cercano a la presente invención en tanto éste divulga los isómeros la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, tal como lo resalta la Examinadora.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Nuevamente, tal como lo reconoce la Examinadora, la presente invención difiere de la materia divulgada en D1 en que el producto aquí reclamado corresponde a la Forma Cristalina A de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo. En particular, D1 no menciona una forma cristalina de dicho compuesto (ni de ningún compuesto

⁸ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.13.5.1, página 131, 2014

⁹ Ibidem, Sección 3.4.7, páginas 190-194.

allí divulgado) y mucho menos sus picos característicos. Es más, aunque D1 mencione el compuesto dihidrogenofosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo, dicho documento está enfocado hacia un método de tratamiento en pacientes diagnosticados con hiperaldosteronismo primario (ver Ejemplos 7 y 8 de D1), más no en las formas cristalinas de dicho compuesto.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

La Examinadora se equivoca al considerar que el cristal reclamado no contempla un efecto técnico atribuible a la naturaleza física y química del mismo, pues la forma cristalina A reclamada presenta mayor estabilidad y menor solubilidad en disolventes no acuosos. En este sentido, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre la página 18 del Capítulo Descriptivo en donde dice:

“Esto muestra que la solubilidad de la sal de fosfato es comparativamente baja en disolventes no acuosos que son por lo tanto anti-disolventes para la sal, por lo que es posible lograr una buena precipitación y por lo tanto buenos rendimientos y buena pureza. Por otro lado, la solubilidad en agua es mejor que la de la base libre que es ventajoso para proporcionar formulaciones orales o parenterales”
(subrayado fuera de texto)

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en todo lo anterior, es evidente que la Examinadora no comprende la invención en su totalidad, ya que considera que el problema técnico de la presente es “¿cómo identificar los polimorfos de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo conforme a las enseñanzas de D1?”. Sin embargo, el problema que resuelve la presente invención NO ES identificar polimorfos, pues para poder identificar algo es necesario primero haberlo sintetizado. Por consiguiente, el problema técnico que soluciona la presente invención es, de acuerdo con los lineamientos de la SIC, “¿cómo desarrollar formas cristalinas de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo a partir de las enseñanzas de D1?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Evidentemente, el arte previo citado por la Examinadora no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle inequívocamente la forma cristalina de la presente invención, puesto que D1 describe de manera general miles de compuestos y sus sales. De hecho, y aunque D1 mencione que los compuestos allí divulgados pueden comprender también “*sales de los mismos*” o “*sales farmacéuticamente aceptables de los mismos*”, no hay ninguna guía o motivación para que la persona medianamente versada en la materia se fijara en el compuesto que es la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo y mucho menos se le ocurriera preparar una forma cristalina que resultara siendo la misma forma cristalina A aquí reclamada.

Ahora bien, la persona medianamente versada en la materia tampoco encontraría una motivación suficiente en D2 para completar información faltante en D1 que le permitiera desarrollar de manera obvia la presente invención. De hecho, D2 corresponde a una serie de divulgaciones generales respecto al área de sales y polimorfos de un agente activo, pero no realiza ninguna mención específica, ni hace sugerencia alguna respecto a (a) utilizar el compuesto dihidrogenofosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo o ningún otro compuesto de D1, (b) convertirlo en sal fosfato y no otro tipo de sal, y (c) obtener un cristal con un patrón de difracción y reflexión de rayos X particular, y no otro patrón. Es decir, D2 no supera ninguna de los siguientes obstáculos:

- ¿cómo seleccionar directamente, sin duda alguna y de manera obvia el compuesto dihidrogenofosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo de D1, y no otro compuesto entre los descritos en las Tablas 1 y 2 de D1?
- ¿cómo convertir dicho compuesto sin duda alguna y de manera obvia en una sal de fosfato, entre cientos de sales posibles?
- ¿cómo obtener un cristal particular sin duda alguna y de manera obvia de esta sal?

Adicionalmente, aunque D2 enseña que en el campo farmacéutico se utiliza la formación de sales y cristales para obtener formas sólidas con distintas propiedades fisicoquímicas de un mismo agente activo, aún existen interrogantes que ni D1 ni D2 responden para que la conclusión de que la presente invención fue supuestamente desarrollada de manera obvia por la persona medianamente versada en la materia:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- ¿cómo escoger directamente, sin lugar a dudas y de manera obvia el fosfato y no otro de los iones comúnmente utilizados, como el cloruro, sulfato, acetato, maleato, succinato?
- ¿cómo obtener de manera obvia un cristal específico de esta sal?
- ¿cómo saber cuál cristal ofrece mejores o peores propiedades fisicoquímicas en comparación al compuesto amorfo?
- ¿cómo saber si estas modificaciones efectivamente resultarían en una forma más estable del compuesto 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo?

Ciertamente, el arte previo no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente el cristal de la presente invención, pues esta persona encontraría todos estos interrogantes y obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado por la Examinadora. Ninguna de las referencias citadas por la Examinadora divulgan, sugieren o enseñan un proceso para preparar el cristal de la presente invención, y mucho menos sus propiedades resultantes. Más aún, ninguno de los documentos citados por la Examinadora siquiera sugieren la existencia del cristal de la presente invención.

Particularmente, y como se desprende del Capítulo Descriptivo, es evidente que la forma cristalina A del compuesto puede ser caracterizado como la forma más estable entre los 8 diferentes fosfatos obtenidos. En general, las otras formas (B a H) fueron obtenidas en condiciones “*fuertes*”, por ejemplo, mediante precipitación. Es bien conocido por la persona medianamente versada en la materia que las condiciones de precipitación son conocidas porque producen formas metaestables, por consiguiente, la presente invención establece que la forma cristalina A es la forma más estable. En ese mismo orden de ideas, las otras formas cristalinas no permiten definir su pureza, es más, no se puede determinar si existen en forma “*pura*” (ver las Figuras 1-B a 1-H) ya que sus picos característicos no permiten definir su pureza.

En este sentido, es importante aclarar que la habilidad de una sustancia a cristalizar en más de una forma cristalina tiene efectos contundentes sobre su vida en anaquel, solubilidad, propiedades de formulación y propiedades de procesamiento de un fármaco. Adicionalmente, la acción de un fármaco puede verse afectada por el polimorfismo ya que diferentes polimorfos pueden presentar diferentes tasas de absorción, lo que puede llevar a una actividad biológica mayor o menor. En casos extremos, un polimorfo indeseado puede resultar tóxico. Es decir, la ocurrencia de una forma cristalina desconocida durante la manufactura del mismo puede tener un impacto significativo.

En este sentido, entender y controlar el polimorfismo de una sustancia le confiere una ventaja hacia la incursión de nuevos fármacos al mercado. Primero que todo, la producción de un polimorfo específico puede facilitar el control de contaminación de otras formas cristalinas durante la manufactura o almacenamiento de un fármaco. Además, conocer y entender el comportamiento polimórfico de un fármaco permite que los investigadores maximicen las propiedades deseadas de un compuesto, tal como la solubilidad, propiedades de procesamiento, propiedades de formulación y tiempo en anaquel. Es decir, el control de estos factores en una etapa temprana del desarrollo de un nuevo fármaco puede significar una manufactura más activa, más estable o más eficiente. En el presente caso, las propiedades ventajosas del cristal reclamado como una alta temperatura de fusión (indicando estabilidad), baja higroscopicidad (que mejora las opciones para el trabajo con el fármaco, por ejemplo, en la manufactura del fármaco), y una alta estabilidad son vitales para el mismo.

Adicionalmente, las formas cristalinas muestran nuevas propiedades físicas que pueden ser explotadas para obtener propiedades farmacológicas favorables, y que además pueden ser usadas en el desarrollo del producto con el fármaco, que NO se encuentran particularmente sugeridas en el arte previo citado por la Examinadora.

En este sentido, me permito llamar la atención sobre el hecho que la forma cristalina A de la presente invención **presentó las mejores propiedades de estabilidad**. De otra parte, en un estudio de toxicidad realizado con la forma cristalina reclamada (denominada “*modificación*” o “*forma A*”) y obtenida mediante el procedimiento mencionado en el Ejemplo 1, se encontró que la forma cristalina era sólo ligeramente higroscópica, ya que presentó una absorción de agua de menos de 0.8% a 25°C en condiciones de 95% de humedad relativa. Esta forma del fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo mostró una **buena solubilidad en agua** (> 60 mg/mL at 25°C, ver la Tabla 1.1 del Capítulo Descriptivo) y una **baja solubilidad en disolventes orgánicos**, excepto en metanol (14 mg/mL a 25°C). Por consiguiente, se puede esperar con una expectativa razonable que las oportunidades de formulación (así como la solubilidad en el intestino posterior al estómago ácido) sean mejoradas para esta forma cristalina.

Aparentemente, para la Examinadora los anteriores resultados no son sorprendentes, pues en su criterio “*la identificación del cristal de la sal fosfato de esta no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de los sólidos la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, que permita probar un efecto*

realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades o actividad, más aun teniendo en cuenta que es conocido que las formas salinas la mayor parte de las veces son más solubles en medio acuoso que su correspondiente forma anhidra según lo indica D2 (Pág. 79)”¹⁰

Sin embargo, el Consejo de Estado ha determinado en su jurisprudencia que ventajas derivadas de propiedades fisicoquímicas obtenidas por un polimorfo deben considerarse como efectos sorprendentes a la luz del arte previo. En particular, la Sección Primera del Consejo de Estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011¹¹ señala que “aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo impredecible era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona versada en la materia no podía derivar en forma obvia que tal compuesto solucionaría el problema técnico” (subrayado y resaltado fuera de texto).

Continúa el Alto Tribunal cuando manifiesta que “el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (nivel inventivo)” (subrayado y resaltado fuera de texto).

Así las cosas, y aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso, en primer lugar, la forma polimórfica de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo y calorimetría diferencial, no se encontraba divulgada o siquiera enseñada en el arte previo (D1), ni tampoco la posibilidad de producir sales cristalinas del compuesto 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo se encontraba siquiera sugerida en el arte previo. Es más, no existe sugerencia alguna en D1 sobre que dicha forma cristalina novedosa presentara impredeciblemente mejoras en la higroscopicidad, solubilidad y estabilidad. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

ii) Ahora bien, respecto a la falta de nivel inventivo del método reclamado en la Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 12), me permito aclarar que aunque D1 mencione la sal del compuesto 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, éste no menciona particularmente el fosfato sino el dihidrogenofosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo. Por su parte, D3 es un artículo que menciona

¹⁰ Superintendencia de Industria y Comercio, Oficio No. 5767 notificado por Fijación en Lista No. 022 de fecha 02 de junio de 2015, página 7, tercer párrafo.

¹¹ CONSEJO DE ESTADO. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero Ponente: María Claudia Rojas Lasso.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

de forma general la formación de sales y las diferentes propiedades de éstas. Es más, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la primera página de D3 en donde dice:

“La elección de la sal apropiada, sin embargo, puede ser una tarea muy difícil, ya que cada sal confiere propiedades únicas al compuesto original (...) Infortunadamente, no hay manera fiable de predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original. Además, incluso después de haberse preparado muchas sales del mismo agente base, no existen técnicas de detección eficientes para facilitar la selección de la sal más propensa a exhibir los perfiles farmacocinéticos, de solubilidad y de formulación deseados”
(subrayado y negrilla fuera de texto)

En este sentido, a partir de las reales enseñanzas de D3 mostradas anteriormente, la Examinadora sorprendentemente concluye de forma acomodaticia que de acuerdo con dicho documento “La persona versada en la materia sabe que la forma salina modifica las propiedades físicas y farmacocinéticas de un activo, lo que es de gran utilidad para los formuladores”¹² (subrayado y negrilla fuera de texto). Es decir, la Examinadora analiza contrariamente la información divulgada en D3, pues como se subraya en el párrafo anterior de D3, dicho documento (por el contrario) enseña que “cada sal confiere propiedades únicas al compuesto original” y “no hay manera fiable de predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original”. Es decir, de dicho documento enseña que la elección de una sal no es tarea fácil y los resultados farmacocinéticos, de solubilidad y de formulación no son predecibles. Por consiguiente, D3 no llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar el proceso de la Reivindicación 11 con la expectativa de obtener la forma cristalina A de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo, ni tampoco sus propiedades.

iii) Así las cosas, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.¹³ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o

¹² Superintendencia de Industria y Comercio, Oficio No. 5767 notificado por Fijación en Lista No. 022 de fecha 02 de junio de 2015, página 8, quinto párrafo.

¹³ Manual Andino de Patentes. Op. cit. Sección 10.2.1 Ejemplo 1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

mejorado impredecible del arte previo¹⁴. En el presente caso, el cristal reclamado presenta estructura y propiedades no obvias y mucho menos predecibles respecto al arte previo, lo que ante la falta de un argumento técnico sólido por parte de la SIC que determine como podría llegar a obtenerse la presente solicitud a partir de D1 y D2 o D3 evidencia claramente el nivel inventivo de la presente solicitud.

De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no sea inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”¹⁵ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia inequívocamente a la materia reclamada, pues el cristal de la presente invención no se puede predecir a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

De hecho, la persona medianamente versada en la materia, con base en D1 y D2 o D3, se habría visto obligada a sintetizar todos los posibles polimorfos (en forma de bases libres, sales, hidratos, solvatos, sales hidratadas, sales solvatadas, etc.) de todos los compuestos de D1 (como los mencionados en las Tablas 1 y 2 de D1), sin ninguna expectativa de los sólidos a obtener ni la estabilidad de los mismos. Es decir, esta persona se habría visto obligada a realizar experimentación adicional y corroboraciones para lograr obtener el cristal de la presente invención.

En este orden de ideas, el análisis de la Examinadora no cumple con los propios lineamientos de la Guía de la SIC, en tanto ésta (la Guía) dice explícitamente: “*en el examen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, ó diferentes ejemplos de realización ó partes de un mismo documento, pero sólo si tal combinación fuese obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente*.”¹⁶ (subrayado fuera del texto). Así pues, no existe ninguna sugerencia o indicio obvio en D1 y en D2 o D3 que llevase o motivase a la persona medianamente versada en la materia a obtener cualquier cristal de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo, y mucho menos que lo lleve a la Forma Cristalina A con el patrón de difracción y las propiedades de estabilidad reclamadas en la presente invención. De forma similar, D2 no contiene enseñanzas obvias que permitan desarrollar el cristal de la presente invención. En cualquier caso, aunque

¹⁴ Manual Andino de Patentes. Op. cit. Sección 10.8.1.

¹⁵ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

¹⁶ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.6.1, página 136 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

dichos documentos se pudiesen combinar, las enseñanzas combinadas no superan los interrogantes mencionados anteriormente, por lo que tampoco llevarían inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia al polimorfo aquí reclamado.

iv) Resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, la Examinadora no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia el cristal aquí reclamado, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la Examinadora, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a la composición de la presente invención siguiendo los argumentos de la Examinadora, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**”. Para entender el análisis equivocado que realiza la Examinadora, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente: “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...*(La SIC) *debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”¹⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora y de la SIC, donde supuestamente el desarrollo del cristal aquí reclamado es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes

¹⁷ Manual Andino de Patentes. Op. cit. Sección 10.2.1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna¹⁸. Evidentemente, la Examinadora simplemente buscó un segundo documento relacionado con polimorfos y sales, y lo combinó con las escasas enseñanzas de D1, sin explicar de manera coherente, motivada y detallada los argumentos en contra del nivel inventivo. Lo anterior también se evidencia en el planteamiento del problema técnico de la Examinadora “¿cómo identificar los polimorfos de la sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo conforme a las enseñanzas de D1?” que como mencioné anteriormente, es errado, ya que la presente invención no trata de la identificación de un compuesto cristalino particular sino el desarrollo de una sal estable de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo.

En conclusión, el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 o D3, la persona medianamente versada en la materia no habría obtenido el cristal aquí reclamado, ni habría podido esperar que éste presentase las propiedades mejoradas de estabilidad que en efecto revisten.

c- En adición a lo anterior, y teniendo en cuenta que el método problema-solución implementado por la Examinadora en su análisis de nivel inventivo está basado en el método de la EPO de acuerdo con la presentación de la Dra. Sofía Papathoma, como se demuestra a continuación:

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office⁴) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

4 http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

Me permito poner en consideración el Anexo 1, que corresponde al documento “*Intention to grant*” emitido por la EPO para la contraparte Europea del presente caso, en la que se comunica al solicitante la decisión de conceder la solicitud de patente. Es decir, la misma EPO, que aplica

¹⁸ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

en su examen de fondo el mismo estándar para la determinación de nivel inventivo de formas cristalinas que la Examinadora (y la SIC), encontró que la materia allí reclamada (y que corresponde a la misma materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado como se evidencia en las páginas 2 a 4 del Anexo 1) cumple con los requisitos, y procedió a notificar su intención de conceder la solicitud de patente. Así, en vista que la Examinadora y la SIC siguen el mismo procedimiento de la EPO, debería reconocer el nivel inventivo de la materia aquí reclamada.

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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago correspondiente a dos (2) reivindicaciones adicionales.
- Anexo 1: Intención de concesión de la EPO

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en la Forma Cristalina A con patrón de difracción de rayos X en polvo (XRDP) que muestra al menos uno o todos los siguientes picos, dados en valores del ángulo de refracción 2-theta (θ), en donde cada pico puede variar por ± 0.5 grados: 12.9, 16.3 y 20.4 grados; en donde el XRDP puede determinarse usando los siguientes parámetros y equipo:

Método XRDP	
Instrumento	D8; Bruker (Karlsruhe, Alemania)
Irradiación	CuK α (40 kV, 40 mA)
Tiempo de barrido	4 minutos (2 minutos por marco)
Rango de barrido	3°-40° (valor 2 theta)

2. La sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en forma cristalina según la Reivindicación 1, con una relación molar de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo a fosfato de 1:1.

3. La sal de fosfato en forma cristalina según la Reivindicación 2, que tiene un punto de fusión de al menos 50°C más alta que la de la base libre.

4. La sal de fosfato en forma cristalina según la Reivindicación 3 que tiene un punto de fusión, usando la termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA), entre 209 y 212 °C.

5. La Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la Reivindicación 1 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes que tienen una temperatura de fusión de $210 \pm 0,5$ °C, determinada por TG/DTA.

6. La Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la Reivindicación 2 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes con un XRDP que muestra al menos uno o todos los siguientes picos, dado como valores 2-teta (θ) de ángulo de refracción, en donde cada pico puede variar $\pm 0,2$ grados: 12.9, 16.3 y 20.4 grados.

7. Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la Reivindicación 1 o cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5 con un XRDP que muestra al menos los siguientes picos, dados

como valores 2-teta (θ) de ángulo de refracción, en donde cada pico puede variar en $\pm 0,2$ grados: 6.0, 12.9, 15.5, 16.0, 16.3, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3 y 29.2.

8. La Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la Reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones con un XRDP que muestra al menos 11, 13, 15, 17 o todos los siguientes picos, en donde cada pico puede variar en $\pm 0,2$ grados: 6.0, 10.0, 12.1, 12.9, 14.0, 14.5, 15.5, 16.0, 16.3, 17.5, 18.2, 18.4, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2.

9. La Forma cristalina A de la sal de fosfato según la Reivindicación 1 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes, en la que los dos picos más grandes en el diagrama de XRDP tienen una intensidad relativa de 1 a 0,5 a 0,7, obtenible mediante la integración de cada uno de los picos en los diagramas de XRDP, el pico más grande que está entre un valor 2-teta (θ) de $6,0 \pm 0,2$ grados y el pico más pequeño en un valor 2-teta (θ) de $19,7 \pm 0,2$ grados, respectivamente.

10. La Forma Cristalina A de la sal de fosfato según la Reivindicación 1 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes que muestra un XRDP como se muestra en la siguiente Figura 1-A:

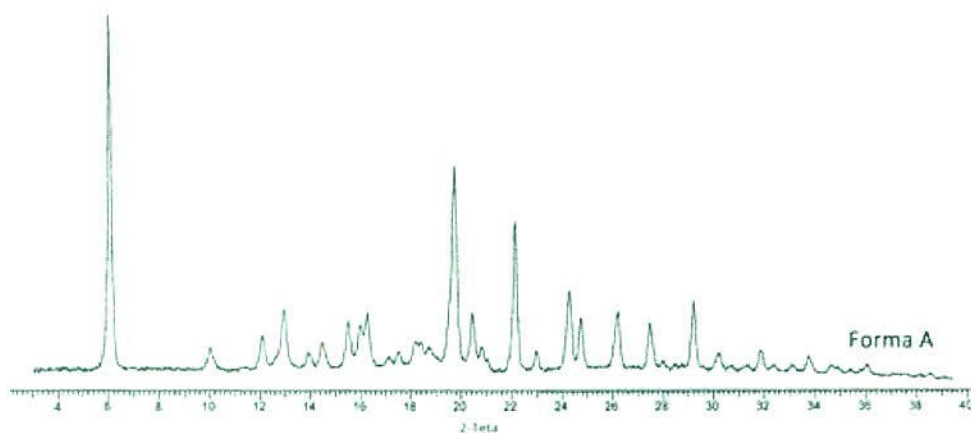


Fig. 1-A

11. Un procedimiento para fabricar una sal de fosfato en forma cristalina de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, el procedimiento el cual comprende:

- (a) proporcionar una solución de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo, ya sea en un disolvente polar prótico o aprótico;
- (b) adición de ácido fosfórico; y
- (c) aislar la Forma Cristalina A formada de una sal de fosfato de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo.

12. Una composición farmacéutica que comprende una sal de fosfato de 4-(R)-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo en Forma Cristalina A según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Processed by Mail Data
01-Jul-2015 14:59
PAT054870-EP-EPT
Entered by: gcratfb2
des brevets

European Patent Office
Postbus 5818
2280 HV Rijswijk
NETHERLANDS
Tel: +31 70 340 2040
Fax: +31 70 340 3016

Attorney Action: Due Date: 30 Aug 2015 - 30 Nov
2015 - FINAL
Rule: 71.3



Formalities Officer
Name: Peis, Maria
Tel: +31 70 340 - 3420
or call
+31 (0)70 340 45 00

Foreign Filing Action: Due Date: 30 Oct 2015 -
FINAL
Rule: 71.3

4002 Basel
SUISSE

Application No. 13 701 194.6 - 1451	Ref 54870-EP-EPT	Date 30.06.2015
Applicant Novartis AG		

Communication under Rule 71(3) EPC

1. Intention to grant

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings and the related bibliographic data as indicated below.

A copy of the relevant documents is enclosed.

1.1 In the text for the Contracting States:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT
RO RS SE SI SK SM TR

Description, Pages

1-25 received on 18-02-2015 with letter of 18-02-2015

Claims, Numbers

1-15 received on 18-02-2015 with letter of 18-02-2015

Drawings, Sheets

1/10-10/10 as published

1.2 Bibliographic data

The title of the invention in the three official languages of the European Patent Office, the international patent classification, the designated Contracting States, the registered name(s) of the applicant(s) and the other bibliographic data are shown on the **enclosed EPO Form 2056**.

Claims

1. A phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile in a crystalline form A with an XRPD showing at least one or all of the following peaks, given as angle of refraction 2-theta (θ) values, where each peak may vary by ± 0.5 degrees: 12.9, 16.3 and 20.4 degrees; where the XRPD can be determined by using the following parameters and device:

XRPD-method

Instrument	D8; Bruker (Karlsruhe, Germany)
Irradiation	CuK α (40 kV, 40 mA)
Scan time	4 minutes (2 minutes per frame)
Scan range	3° - 40° (2 theta value)

2. The phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile in crystalline form according to claim 1, with a molar ratio of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile to phosphate of about 1 : 1.
3. The phosphate salt in crystalline form A according to claim 2 having a melting point at least 50 °C higher than that of the free base.
4. The phosphate salt in crystalline form A according to claim 3 having a melting point, using thermogravimetry/differential thermal analysis (TG/DTA), between 209 and 212 °C.
5. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 1 or any one of its dependent claims having a melting temperature of 210 ± 0.5 °C determined by TG/DTA.
6. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 1 or any one of its dependent claims with an XRPD showing at least one or all of the following peaks, given

as angle of refraction 2-theta (θ) values, where each peak may vary by ± 0.2 degrees:
12.9, 16.3 and 20.4 degrees.

7. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 1 or any one of claims 2 to
5 5 with an XRPD showing at least 4, 5, 6, 7, 8, 9 or all of the following peaks, given as
angle of refraction 2-theta (θ) values, where each peak may vary by ± 0.5 , in particular $\pm$
0.2 degrees: 6.0, 12.9, 15.5, 16.0, 16.3, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3 and 29.2 degrees.

8. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 1 or any one of claims 2 to
10 5 with an XRPD showing at least 7, 9, 11, 13, 15, 17 or all of the following peaks, where
each peak may vary by ± 0.5 , in particular ± 0.2 degrees: 6.0, 10.0, 12.1, 12.9, 14.0,
14.5, 15.5, 16.0, 16.3, 17.5, 18.2, 18.4, 19.7, 20.4, 22.1, 24.3, 29.2.

9. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 1 or any one of its de-
15 pendent claims 2 to 5, 7 or 8, wherein the two largest peaks in the XRPD diagram have
a relative intensity of 1 to 0.5 to 0.7, especially of 1 to 0.55 to 0.65, more especially of
0.57 to 0.61, e.g. of 1 to 0.59 (obtainable by integration of each of the peaks in the
XRPD diagrams), in particular the larger peak being at a 2-theta (θ) value of 6.0 ± 0.5 , in
particular ± 0.2 degrees and the smaller peak at a 2-theta (θ) value of 19.7 ± 0.5 , in
20 particular ± 0.2 degrees, respectively.

10. Crystalline Form A of the phosphate salt according to claim 1 or any one of its
dependent claims showing an XRPD as shown in Fig. 1-A.

25 11. A nitrate salt of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile.

12. A process for making a nitrate or phosphate salt in crystalline form A as defined in
claim 1 of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile, the
process comprising:

- 30 (a) providing a solution of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-
fluoro-benzonitrile in either a protic or an aprotic polar solvent;
(b) adding nitric acid or especially phosphoric acid; and
(c) isolating the formed crystalline form of a nitrate salt or especially a phosphate
salt of 4-(R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl-3-fluoro-benzonitrile;

13. A salt or salt form according to any one of claims 1 to 11 for use in the manufacture of a medicament for the treatment of Cushing's syndrome.
- 5 14. A salt or salt form according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutical composition comprising said salt of salt form for use in the treatment of Cushing's disease.
- 10 15. A pharmaceutical composition comprising a phosphate salt of 4-(R)-(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile in crystalline form according to any one of claims 1 to 10 and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0090813

Bogotá D.C., Agosto 19 de 2015 - 13:04:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	705549401	14/08/2015	6.932.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	64.000.00
			<u>\$64.000.00</u>

SON: **SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-146898-00005-0000

Fecha 2015-08-27 16:51:51
Tra 11 PATENTEIYII
Act 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 19 de 2015 - 13:04:57