

Bogotá D.C, 21 de noviembre de 2017

Doctor:
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

Expediente	16-003620
Patente	NUEVA SAL DE LA 3-[(3-[[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]-2-EXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN
Solicitante	LES LABORATOIRES SERVIER
Asunto	RESPUESTA OFICIO 12472 de 2017

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad con domicilio en la ciudad de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de **LES LABORATOIRES SERVIER**, conforme al poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a Usted para dar respuesta al oficio de la referencia.

I. RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS

1. Reivindicaciones (Art. 30 D486, Art. 22 PCT)

- Reivindicación 1**

El Examinador considera que la reivindicación 1 no esta sustentada toda vez que reclama la forma diastereoisomérica E y de acuerdo a la memoria descriptiva la forma obtenida es la Z, se sugiere hacer las precisiones necesarias.

Igualmente, sugiere que la reivindicación no es clara porque no define un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° . Sin embargo, el único patrón de difracción específico de rayos X para una forma cristalina es el patrón de difracción en monocristal, es así que, el patrón de difracción en polvo no es suficiente para caracterizar al polimorfo, por eso es necesario incluir métodos de análisis térmicos como el TGA, DTA y DSC y estudios que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria como las establecidas por la espectroscopía Raman e IR o espectroscopía RMN-13C, por lo que sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Por lo anterior, proponemos reducir la protección de la solicitud al isómero Z, para el cual tenemos datos de rayos X detallados en la descripción. Deseamos añadir que los picos descritos son aquellos característicos de la forma cristalina de la sal de metanosulfonato descrita. No es necesario tener 20 picos con el fin de caracterizar una forma cristalina.

- Reivindicaciones 4, 5, 6, 9 y 10**

Se adjunta un nuevo capítulo de reivindicaciones.

Teniendo en cuenta que el nuevo capítulo de reivindicaciones contiene menos de diez (10) reivindicaciones no se requiere el pago de una tasa adicional, conforme a lo dispuesto en el oficio de la referencia.

2. Nivel Inventivo

Con respecto a la falta de nivel inventivo, deseamos señalar que la presente invención se refiere a una nueva sal que tiene gran interés para su uso como un medicamento.

El solicitante ha demostrado que la nueva sal debidamente caracterizada de la invención puede obtenerse con alta pureza y reproducibilidad, y exhibe propiedades inesperadas con respecto a solubilidad y cinética de disolución, comparada con la correspondiente sal de clorhidrato (por encima de 3 veces más soluble comparada con la sal de clorhidrato y 14 veces más rápida comparada con la sal de clorhidrato).

Consideramos D2 como antecedente al estado de la técnica, puesto que el objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva sal que supere los inconvenientes de la sal descrita en el estado de la técnica D1 citado Ortuno et al. (EP2281822). Como se menciona en la descripción de la presente solicitud, el uso de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona y más específicamente su sal de clorhidrato conllevó problemas de reproducibilidad y consistencia en la recuperación del principio activo (*Se encontró rápidamente que el clorhidrato utilizado presentó problemas de purificación y recristalización, y también un rendimiento que fue muy difícil de optimizar. Adicionalmente, se observaron problemas de reproducibilidad y consistencia del principio activo obtenido. Luego de numerosos estudios de investigación, fue posible identificar una nueva sal que combina varias ventajas, especialmente en referencia a la purificación, a la reproducibilidad del proceso para obtenerla y al rendimiento, pero también inesperadamente teniendo la ventaja de mejorar muy significativamente la solubilidad del principio activo. En consecuencia, esta nueva sal tiene todas las cualidades indispensables para su uso como un medicamento, desde un punto de vista tanto fisicoquímico como farmacocinético*).

Incluso si una persona versada en la materia sabe de nuevos polimorfos, nuevas sales, nuevos complejos... que puedan ser de interés para superar tales problemas, no existe ninguna enseñanza en el estado de la técnica que permita predecir cuál derivado del principio activo será eficiente. No existe ninguna enseñanza o sugerencia en el estado de la técnica para identificar y apreciar las propiedades y características de un derivado particular del principio activo antes de que este sea identificado.

El Examinador realiza un razonamiento *a posteriori*: la solución es obvia porque usted la conoce. En este caso, una persona versada en la materia que conoce el derivado de clorhidrato y sus desventajas tendrá que escoger entre infinitas posibilidades, y probablemente necesitará un número excesivo de experimentos para llegar al resultado esperado.

Además, D1 establece claramente en la página 1 [0022]: “ente los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, sin que implique ninguna limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido canfórico, etc...”. Es claro que esta frase considera todos los ácidos farmacéuticamente aceptables sin ninguna distinción y sin ninguna indicación de preferencia. Una persona versada en la materia no sería influenciada a elegir de la lista, ya que todas las sales se mencionan como equivalentes. No hay ninguna base en D1 que permita a una persona versada en la materia realizar una decisión razonable de escoger una sal en lugar de otra con la expectativa de un mejoramiento significativo en las propiedades de solubilidad y disolución.

La nueva sal de mesilato de la invención se caracteriza por una forma polimórfica cristalina única y datos inesperados con respecto a la solubilidad y cinética de disolución comparada con el compuesto de D1, especialmente comparada con la sal de clorhidrato.

Consideramos que con los argumentos expuestos es posible superar las objeciones presentadas por el Examinador, dado que la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad

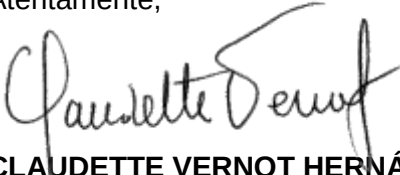
II. ANEXOS

1. Nuevo capítulo de Reivindicaciones.
2. Nuevo capítulo de Reivindicaciones en control de cambios en el que se evidencian los cambios realizados.

III. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Carrera 13A # 89 – 38 Oficina 539 de esta la ciudad de Bogotá y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.co

Atentamente,



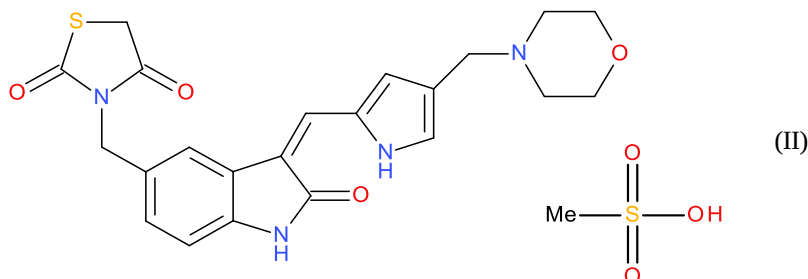
CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C. No. 51.722.517 de Bogotá D.C.

T.P. No. 57.111 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Isómero Z del Metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II) :



caracterizado por su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en $^{\circ}\pm 0,2$) 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

2. Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado por los parámetros siguientes, obtenidos a partir del diagrama de polvo efectuado en el difractómetro Panalytical Xpert-Pro MPD (anticátodo de cobre) en modo transmisión con un dominio angular 3-55° en 2 θ un paso de 0,017° y 35,5 s por paso, lo que permite identificar los parámetros cristalinos siguientes:

- parámetros de malla : $a = 15,0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18,4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8,8269(2) \text{ \AA}$,
 $\alpha = 94,074(1)^{\circ}$, $\beta = 90^{\circ}$
- grupo de espacio : C 1 c 1 (9)
- volumen de la malla : $V_{\text{malla}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$.

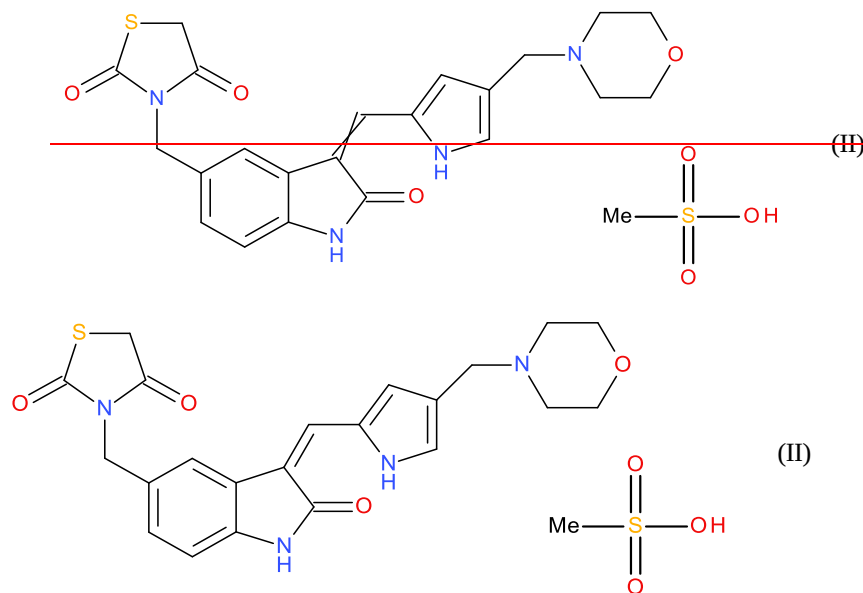
3. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, que se pone en disolución en un sistema binario acetonitrilo/agua, en el que se añaden 1 a 2 equivalentes molares de ácido metano sulfónico que se agita hasta la precipitación del metanosulfonato que se filtra.

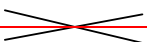
4. Composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (II) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Asociación de un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con una radioterapia.

REIVINDICACIONES

1. Isómero Z del Metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II) :



en la que la notación  significa que el doble enlace tiene configuración Z o E.

~~2. Compuesto según la reivindicación 1 que es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.~~

~~3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2~~ caracterizado por su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en $^{\circ} \pm 0,2$) 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

~~4. 2.~~ Compuesto según la reivindicación 1 ~~ó 2~~ caracterizado por los parámetros siguientes, obtenidos a partir del diagrama de polvo efectuado en el difractómetro Panalytical Xpert-Pro MPD (anticátodo de cobre) en modo transmisión con un dominio angular $3-55^{\circ}$ en 2θ un paso de $0,017^{\circ}$ y 35,5 s por paso, lo que permite identificar los parámetros cristalinos siguientes:

- parámetros de malla : $a = 15,0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18,4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8,8269(2) \text{ \AA}$,
 $\alpha = 94,074(1)^{\circ}$, $\beta = 90^{\circ}$
- grupo de espacio : C 1 c 1 (9)
- volumen de la malla : $V_{\text{malla}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$.

~~5. 3.~~ Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida la 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, que se pone en disolución en un sistema binario disolvente acetonitrilo/agua, en el que se añaden 1 a 2 equivalentes molares de ácido metano sulfónico que se agita hasta la precipitación del metanosulfonato que se filtra.

~~6. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el hidrocloruro de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, que se pone en disolución en un sistema binario disolvente/agua, cuyo pH se lleva a 8 por adición de una base, la sal formada se elimina por filtración, el filtrado se calienta y se añade ácido metano sulfónico, el medio se agita y se enfría hasta la precipitación del metanosulfonato que se filtra.~~

~~7.~~ 4. Composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (II) según una de las reivindicaciones 1 a ~~4.~~ 3. en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

~~8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.~~

9. Asociación de un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con una radioterapia.

~~10. Asociación según la reivindicación 9 caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.~~