



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 14 de febrero de 2018

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. 16 – 005.868

TÍTULO: “SALES CRISTALINAS DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA”

SOLICITANTE: ALMIRALL, S.A.

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 16.157 del 15 de noviembre de 2017.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **ALMIRALL, S.A.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 16.157 del 15 de noviembre de 2017.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

DESCRIPCIÓN (ART 28 D 486)

El Examinador objeto la descripción porque:

“La descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, comoquiera que no se evidencia el efecto técnico ya que la memoria descriptiva sólo hace referencia a la obtención del compuesto sacarinato de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-({[(2r)-2-5-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1h-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil]}(metil)amino] ciclohexilo. Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias”.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPi – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

R/: El solicitante **no está de acuerdo con las observaciones del Examinador**, puesto que en la memoria se describe claramente que el problema técnico a resolver consiste en obtener sales cristalinas de los derivados de 2-amino-1-hidroxietil-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona descritos en la patente **WO 2013/068552** (que se corresponde con el documento **D1**) y **WO 2013/068554** que, además, no sean ni higroscópicas ni deliquescentes y que tengan un punto de fusión relativamente alto para permitir la micronización. El **objetivo es poder formular dichas sales en una composición farmacéutica para administración por vía inhalada en forma de polvo seco**, lo que constituye un difícil reto. Esto viene claramente planteado en el apartado Antecedentes de la Invención en las páginas 1 y 2 de la memoria descriptiva.

Hasta ahora no se ha descrito ninguna sal cristalina de ninguno de los compuestos descritos en el documento **D1** con las propiedades deseadas.

La **solución que aporta la invención es la sal descrita en la Reivindicación 1:** sacarinato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, (o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma).

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

El Examinador objeto el **nivel inventivo** de las Reivindicaciones 1 y 2 con los documentos **D1 (EP2592078)** y documento **D2 (Crystal Growth & Design, Vol 5, No 6, 2299-2309.)** porque:



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga al compuesto dihidrofluoruro del trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil] amino} metil)-1H-1,2,3-benzo triazol -1-il]propil](metil)amino] ciclohexil hidroxi(di-2-tienil)acetato con actividad dual β -adrenérgica agonista y M3 muscarínica antagonista útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Esta anterioridad, presenta “La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los análogos de glucagón divulgados en D1 consiste en que el ácido graso del grupo prostético unido por el enlazador isoGlu a los residuos de lisina de la invención son ácidos dicarboxílicos de 15 o 17 carbonos [15-carboxi-pentadecanoil] y [17-carboxi-heptadecanoil] y los divulgados en D1 son Hexadecanoil composiciones que se administran por inhalación en polvo seco que comprenden al compuesto activo y lactosa o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (Resumen; Págs.96-100; Págs. 106-107, Ejs. 1-5 y Págs. 108, Rv. 1; Págs. 115-116, Rv. 15 y 116, Rv.17)”.

“La diferencia entre el compuesto, definida en la reivindicación 1 y el compuesto revelado en el documento D1 consiste en que el compuesto reclamado está en forma de sal sacarinato mientras que compuesto divulgado está en forma de sal dihidrofluoruro”.

“Sin embargo, el documento D2 revela la utilidad de la elaboración de las sales de sacarinato solubles de principios activos insolubles en medio acuoso debido a la afinidad del ión sacarinato por el agua (Todo el documento)”.

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la suficiente motivación de cambiar la sal de hidrofluoruro revelada en el documento D1 por la sal sacarinato de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud”.

“Por lo anterior, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo”.

“Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características inventivas adicionales, tampoco se puede considerar inventiva”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las objeciones de **falta de nivel inventivo** de la solicitud, que No está en absoluto de acuerdo con el análisis del Examinador.

Al contrario de lo que establece el Examinador entendemos que la presente invención posee nivel inventivo.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAP

Los ejemplos de sales descritos en la parte Experimental del documento **D1** son sales dihidrofluoruro (véanse los 4 Ejemplos de D1; del 1 a 4 son dihidrofluoruros). Mientras que la sal cristalina actualmente reivindicada en la presente invención es: **la sal sacarinato de la base libre del Ejemplo 3 del documento D1.**

No hay nada en la descripción de los Ejemplos de sales del documento **D1** que pueda sugerir la preparación de la sal específica reivindicada en la presente invención. En el documento **D1 no hay nada que sugiera a un experto en la materia, partiendo de las 4 sales dihidrofluoruro descritas, correspondientes a 4 bases libres distintas, el llegar a la sal cristalina de la presente invención.**

Para llegar a la sal reivindicada en la presente invención, ha sido necesario realizar un gran número de ensayos de cristalización no rutinaria partiendo de diferentes bases libres de fórmula (I); véase el siguiente texto correspondiente a la página 17 de la descripción:

“Se han llevado a cabo ensayos de cristalización de sales de compuestos de fórmula (I) con una amplia gama de ácidos farmacéuticamente aceptables (que comprenden, entre otros, ácido fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, bromhídrico, clorhídrico, oxálico, trifenilacético, metanosulfónico, p-toluensulfónico, naftaleno-2-sulfónico, sacarina, mandélico, L-mandélico, maleico, 1S-canfor-10-sulfónico, L-málico, L-pirolglutámico y naftaleno-1,5-disulfónico) en una gama de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen, entre otros, acetona, acetato de etilo, isopropanol, 2-butanol, etanol, cloroformo, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de ellos)”.

“Las sales de los ácidos metanosulfónico, p-toluenosulfónico y naftaleno-2-sulfónico se obtuvieron en estado sólido pero con muy baja cristalinidad. Las sales obtenidas a partir de ácido mandélico y ácido L-



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

mandélico o son aceites o son sólidos amorfos. Por otro lado, las sales de ácido clorhídrico y bromhídrico eran inestables”.

“Sólo las sales de la invención eran cristalinas. Además, estas sales cristalinas no eran higroscópicas ni deliquescentes y tenían un punto de fusión relativamente alto, lo que ha permitido micronizarlas y que tengan estabilidad a largo plazo”.

Los solicitantes han superado los retos (baja cristalinidad de las sales, sales que son aceites o sólidos amorfos, sales inestables) y han encontrado sorprendentemente **la sal cristalina definida en la actual Reivindicación 1**. Para un **experto en la materia no es obvio**, a partir de lo que se describe en el documento **D1**, **llegar a la sal cristalina específicamente reivindicada en la Reivindicación 1**.

Dicha sal, además, no es ni higroscópica ni deliquescente y tiene un punto de fusión relativamente alto, lo que le permite ser micronizada y tener estabilidad a largo plazo; **estas ventajosas propiedades la hacen capaz de ser formulada para administración inhalada, preferiblemente en forma de un polvo seco, resolviendo el problema técnico de la presente invención**.

Los análisis que soportan la cristalinidad, no higroscopicidad y alta estabilidad de la sal reivindicada se pueden encontrar en la memoria descriptiva en las páginas 19-21 (Ejemplo 1) así como en las figuras que allí se mencionan. Ver el siguiente texto en las páginas 20-21 de la PCT como fue presentada:

“La Figura 3 muestra el análisis termogravimétrico (TG) con ningún cambio significativo hasta aproximadamente 130-140 °C (pendiente y pérdida de masa significativas). Antes de 140oC, y en particular en el

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

*intervalo de temperatura de 80-100°C, la muestra no presenta ningún cambio. **Esto indica que no hay desprendimiento de agua / disolvente, lo que confirma la falta de higroscopia de la muestra**”.*

*“Por otro lado, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) sólo presenta una curva endotérmica intensa con comienzo a aproximadamente 170 °C, que indica una posible descomposición de la sal. **Esto indica que por debajo de 170°C, la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad**”.*

Respetuosamente consideramos que dicha **descripción evidencia el efecto técnico asociado a la sal reivindicada en la presente invención.**

Adicionalmente, con respecto a la sal dihidrofluoruro descrita en el Ejemplo 3 del documento **D1**, insistimos en argumentar de nuevo que dicha sal es amorfa y que no se consideraría apta para solucionar el problema técnico de la presente invención. Insistimos en adjuntar de nuevo el **Anexo Experimental** que ya presentamos en la anterior respuesta y **que corresponde a su XRPD (patrón de difracción de rayos X de polvo)**. Como se puede ver, **sólo se detecta el típico halo amorfo, sin ninguna señal de cristalinidad**. Por el contrario, la **sal sacarinato específicamente reivindicada en la presente invención ha demostrado ser cristalina, no higroscópica y tener un alto punto de fusión**, estas ventajosas propiedades constituyen el efecto técnico que le permiten resolver el problema planteado en la presente invención (obtener una sal que pueda ser micronizada y formulada para administración inhalada, preferiblemente en forma de un polvo seco) y no ser simplemente una mera sal alternativa a la sal dihidrofluoruro descrita en el documento **D1**.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Por las razones anteriores, la **sal reivindicada en la nueva Reivindicación 1 implica NIVEL INVENTIVO**. De manera acorde, la **Reivindicación 2, que depende de la Reivindicación 1, también es INVENTIVA**.

Además, en el documento **D1** no se mencionan los derivados de sulfimida como agentes formadores de sales, y menos aún los derivados de sacarina (“benzoic sulfimide”).

Sobre este punto la Acción Oficial, hace referencia al documento **D2**.

Respetuosamente consideramos que dicho documento **D2** no motivaría a un experto en la materia a considerar el contraión sacarinato para la formación de una sal apta para ser formulada en una composición farmacéutica para administración inhalada en forma de polvo seco por las siguientes razones:

El documento **D2** describe la optimización de las propiedades referentes a la solubilidad en medio acuoso de diferentes principios activos (APIs) cuando se prepara la correspondiente sal sacarinato. En la página 2307, primer párrafo, sección “Solubility and Structure - Solubility Relation-ships of API Saccharinates” se menciona que una de las motivaciones para preparar sales sacarinato de los APIs es que dichas sales tienen casi siempre mejores solubilidades en agua que las correspondientes bases libres. Por otra parte, en la página 2308, en el apartado “Other Advantages of API Saccharinates”, se describe que en el caso del compuesto Venlafaxine la sal sacarinato presenta una menor solubilidad en agua que la sal HCl; esta menor solubilidad la haría apta para formulaciones de liberación prolongada (ver página 2305).



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Por otra parte, el documento **D2** también en el apartado “Other Advantages of API Saccharinates” en la página 2308, menciona que el pH de las soluciones de las sales sacarinato (pH=5-6) es más alto que el de las soluciones de las sales clorhidratos y otras (pH=2-3), por lo que las sales sacarinato serían también adecuadas para formulaciones líquidas en forma de inyecciones y gotas. También en dicho apartado se describe que como la sacarina es un potente edulcorante, puede enmascarar el sabor amargo de un compuesto y mejorar así la adhesión del paciente al tratamiento. En este caso se sugiere que el sacarinato de Vincamina tendría una solubilidad y sabor favorables para ser usado en una formulación en gotas para administración por vía oral.

El problema técnico de la presente invención no consiste sin embargo en optimizar la solubilidad en agua o las propiedades (como el pH o el sabor) de una formulación líquida de un compuesto (API) en forma de sal.

Las **sales de la presente invención se formulan en una composición farmacéutica en forma de polvo seco y se administran por vía inhalada**, ver páginas 8 a 9 de la PCT original. Un experto en la materia por tanto no encontraría en el documento **D2** la motivación necesaria para considerar el sacarinato una sal apropiada para un compuesto formulado en forma de polvo seco para administración por vía inhalada.

Por esta razón, entendemos que **el objeto de la presente invención** posee sin duda alguna **NIVEL INVENTIVO**.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Por lo expresado anteriormente, las **sales cristalinas, tal como se describe en la presente solicitud de patente de invención** de nuestro poderdante, **no están comprendidos en el estado de la técnica o anticipados**, ni se encuentran definidas ni mucho menos divulgados en los documentos **D1y D2** citados por el Examinador. Por lo tanto, la invención es **NOVEDOSA**, tiene **NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 16.157 del 15 de noviembre de 2017.

Por lo anteriormente mencionado, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“SALES CRISTALINAS DE DERIVADOS DE 2-AMINO-1-HIDROXIETIL-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA”** a nombre de la sociedad **ALMIRALL, S.A.**, para las Reivindicaciones 1 y 2 inclusive.

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexo:
Anexo Experimental en un folio.

Anexo experimental

El patrón de difracción de rayos X del difluoruro (Ejemplo 3 de D1) se muestra en la Figura 1. Solo se detecta el halo típico de sales amorfas sin ninguna señal de cristalinidad.

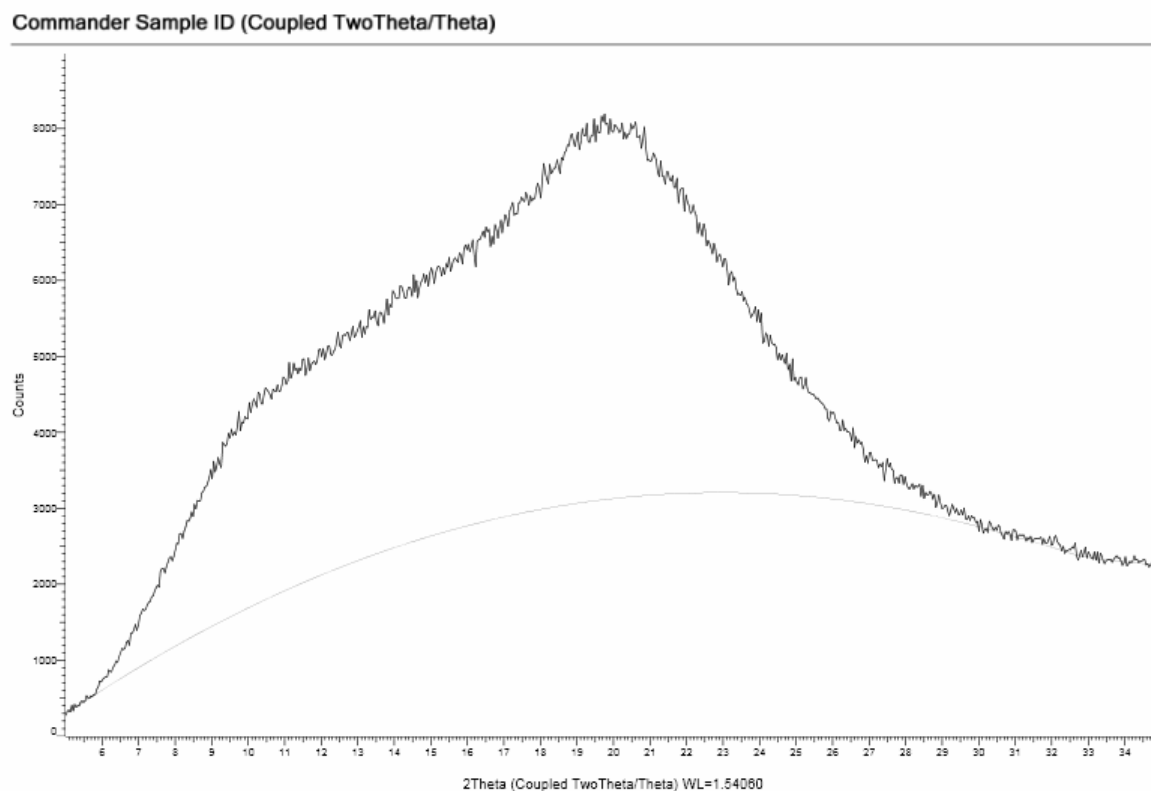


Figure 1: patrón XRPD del ejemplo 3 de D1 (dihydrofluoride).