

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2017/0006492
	Oficio No.:	867
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **ALPARIS, S.A. DE C.V.**, doy respuesta al **Oficio No. 867**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- 1.1. Se eliminaron las reivindicaciones de proceso 7 a 9.
- 1.2. Se modificaron las reivindicaciones 3, 4 y 5 para incorporar la palabra “sólido” en el preámbulo de las reivindicaciones.
- 1.3. Se modificaron las reivindicaciones 1, 3 y 4, eliminando las frases que definen al compuesto en función de la pérdida de peso, ya que esta pérdida de peso depende del disolvente. En cambio, se especifica la banda de IR correspondiente al carbonilo. El soporte para estas señales de IR se encuentra en las Figuras 1A, 1B y 1C, particularmente en el inciso b) de cada figura.
- 1.4. Las reivindicaciones 2 y 5 que reclaman sólidos cristalinos, se modifican para incorporar la fuente de rayos X (CuK). El soporte para este parámetro se encuentra en las Tablas 4 y 5 de la descripción.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado que los siguientes documentos anticipan el objeto de la presente solicitud: “Solid states of odesmethylvenlafaxine salts”, identificado como D1

(US2011/112200) y "Process for the preparation of odesmethylvenlafaxine salts" identificado como D2 (WO2009/138234).

3. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

- 3.1. El Examinador presenta un análisis sobre el nivel inventivo de la reivindicación 1, y se considera a D1 como el estado de la técnica más cercano, siendo la diferencia entre la invención reclamada en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, la utilización de ácido hidroxibenzoico como coformador. Por su parte, el documento D2 menciona al ácido benzoico como uno de los posibles coformadores de una sal de desvenlafaxina, por lo cual el Examinador considera obvia a la invención de la reivindicación 1.
- 3.2. El Examinador agrega que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1. Al respecto, nos permitimos aclarar que **las reivindicaciones 2 a 5 no son dependientes**, sino independientes. La única reivindicación dependiente dentro del grupo mencionado es la reivindicación 6. Respetuosamente consideramos que el análisis de patentabilidad debió realizarse a todas las reivindicaciones independientes, y no solo sobre la primera reivindicación, para garantizar que el Solicitante pueda ofrecer la argumentación correspondiente.
- 3.3. Sin perjuicio de lo anterior, a continuación, se presentan argumentos en defensa del nivel inventivo.
- 3.4. En primer lugar, es importante destacar que el documento D1 no menciona ni sugiere el uso de ácido benzoico o alguno de sus derivados para preparar nuevas formas sólidas con desvenlafaxina. Los coformadores utilizados en la invención de D1 son totalmente diferentes. Por su parte, el documento D2 proporciona una lista de posibles coformadores para preparar sales de desvenlafaxina, entre los cuales está mencionado el ácido benzoico, pero **no existe prueba alguna en la divulgación de D2, de que efectivamente se haya obtenido una sal de desvenlafaxina con ácido benzoico**.
- 3.5. En este punto, es importante destacar que la simple mención de una sal de desvenlafaxina con ácido benzoico, como lo hace D2, no es suficiente para motivar a una persona con conocimientos medios en la materia, a reemplazar los coformadores divulgados en D1, por "ácido benzoico", mucho menos en un derivado de ácido benzoico como los utilizados en los compuestos reclamados. **La**

divulgación contenida en D2, al menos para una sal con ácido benzoico, es totalmente profética.

- 3.6. Llama la atención que el documento D2, habiendo descrito la preparación y caracterización de diversas sales de desvenlafaxina en un total de 21 ejemplos, haya omitido la evidencia experimental que demuestra de manera efectiva la obtención de una sal de ácido benzoico. Por lo tanto, el documento D2 no se puede considerar motivante para la obtención de los compuestos reclamados, pues no existe un indicio razonable de éxito sobre el cual la persona versada en la materia pudiera partir para explorar la formación de sales con la familia de derivados de ácido benzoico.
- 3.7. Aun suponiendo que la persona con experiencia media en la materia pudiera efectivamente vislumbrar la posibilidad de formar compuestos a partir de desvenlafaxina y ácido benzoico, es indudable que dicha persona también sería capaz de reconocer que los grupos hidroxilo en el anillo aromático definitivamente influyen en su reactividad hacia la desvenlafaxina, dependiendo de su posición y el número de sustituyentes. Simplemente, dentro de la familia de derivados de ácido benzoico existen diferentes grados de acidez, como se puede comprobar de la siguiente tabla:

Coformador	pK _a
Ac. Benzoico	4.20
Ac. <i>o</i> -Hidroxibenzoico	2.97
Ac. <i>m</i> -Hidroxibenzoico	4.06
Ac. <i>p</i> -Hidroxibenzoico	4.48
Ac. 2,3-Dihidroxibenzoico	2.91
Ac. 2,4-Dihidroxibenzoico	3.22
Ac. 2,5-Dihidroxibenzoico	2.97
Ac. 2,6-Dihidroxibenzoico	1.22
Ac. 3,4-Dihidroxibenzoico	4.48
Ac. 3,5-Dihidroxibenzoico	4.04
Ac. 3,4,5-Trihidroxibenzoico	4.48

- 3.8. Así, por ejemplo, se tiene que el ácido p-hidroxibenzoico es un ácido más débil que el ácido benzoico. Asimismo, el ácido o-hidroxibenzoico es unas 40 veces más ácido que el ácido p-hidroxibenzoico.
- 3.9. Durante el desarrollo de la presente invención, se estudiaron como coformadores los siguientes ácidos: 2-hidroxibenzoico, 3-hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoico, 2,3-dihidroxibenzoico, 2,4-dihidroxibenzoico, 2,5-dihidroxibenzoico, 2,6-

dihidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibenzoico, 3,5-dihidroxibenzoico y 3,4,5-trihidroxibenzoico. Sin embargo, únicamente se obtuvieron formas sólidas amorfas estables con los ácidos 3,4,5-trihidroxibenzoico, 3,4-dihidroxibenzoico y 3-hidroxibenzoico, y formas cristalinas con los ácidos 2,4-dihidroxibenzoico y 3,4-dihidroxibenzoico.

- 3.10. Es importante considerar que, dentro de la misma familia de compuestos derivados de ácido benzoico y a pesar de tener similitudes en sus estructuras químicas, no todos resultan en la formación de nuevas formas sólidas. Por ejemplo, dentro de este grupo, no se obtuvieron fases sólidas (ni cristalinas ni amorfas) con los ácidos 2-hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoico, 2,3-dihidroxibenzoico, 2,5-dihidroxibenzoico, 2,6-dihidroxibenzoico y 3,5-dihidroxibenzoico. Esto demuestra que en la formación de nuevas formas sólidas resulta imposible su elucidación a priori incluso para un experto en la técnica, ya que las interacciones en una estructura sólida son muy complejas. Tampoco es posible determinar a priori si un determinado coformador dará como resultado una forma amorfa (como los compuestos reclamados en las reivindicaciones 1, 3 y 4) o cristalina (como se reclama en las reivindicaciones 2 y 5).
- 3.11. Así pues, ninguno de los documentos del estado de la técnica sugiere los cambios que se deben aplicar a la molécula de ácido benzoico, para obtener compuestos sólidos estables alternativos con una expectativa razonable de éxito. Si la invención realmente fuera obvia o evidente a partir del arte previo, todos los coformadores probados habrían permitido obtener nuevos compuestos sólidos, pero en la práctica no es así. El arte previo es incapaz de divulgar o sugerir la viabilidad del coformador empleado, ni de predecir la estabilidad del producto resultante, ni mucho menos predecir si el compuesto obtenido será amorfo o cristalino.
- 3.12. Resulta también sorprendente que el solicitante pudo obtener, con el mismo principio activo, diferentes tipos de sólidos, algunos amorfos y otros cristalinos. Resulta todavía más sorprendente que, partiendo del mismo principio activo y del mismo coformador (ácido 3,4-dihidroxibenzoico), el solicitante pudo obtener mediante un determinado proceso un sólido cristalino, y también un sólido amorfo a través de otro proceso. Si las condiciones para lograr los diferentes sólidos no hubieran sido determinadas durante el desarrollo de la presente invención, los sólidos reclamados no podrían existir.
- 3.13. Cuando el Examinador considera que las nuevas formas sólidas de desvenlafaxina han sido preparadas tomando en cuenta las enseñanzas de los documentos D1 y D2, respetuosamente consideramos que se está realizando un análisis en retrospectiva, en el cual resulta lógico aseverar que no existe nivel inventivo una vez que se conoce la invención, pero en la realidad el Examinador debe situarse en el

momento de la realización de la invención, cuando no se conocían los coformadores que efectivamente permiten obtener los compuestos sólidos estables con desvenlafaxina.

- 3.14. Por lo anteriormente expuesto, las nuevas formas sólidas de desvenlafaxina reclamadas no se desprenden de manera obvia o evidente a partir de la información contenida en D1 y D2.

4. PETICIÓN

- 4.1. Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
- 4.2. De manera subsidiaria y teniendo en cuenta que se han realizado modificaciones a las reivindicaciones, se solicita a su Despacho realizar un examen de patentabilidad adicional, si considera que los argumentos y modificaciones presentados no son suficientes para superar las objeciones trasladadas mediante el Oficio No.867. Para lo anterior se realiza el pago en línea de la tasa correspondiente de manera simultánea a la radicación del presente escrito.

5. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

6. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.
cmr

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto sólido amorfo formado por desvenlafaxina y el co-formador ácido 3-hidroxibenzoico, en donde el compuesto amorfo presenta: a) un termograma con una transición vítrea a 66°C asociado a un punto de descomposición de 207.5°C a 247.2°C con una entalpía de 477.9 J/g; y b) un espectro de IR con una banda de absorción (ν C=O) de 1549.2 cm^{-1} .

2. Un compuesto sólido cristalino formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 3,4-dihidroxibenzoico, en donde el compuesto cristalino posee un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2θ a 10.4, 12.2, 14.4, 15.8, 17.0, 18.7, 19.3 y 24.6 $\pm$ 0.2 grados usando una fuente de rayos X de $\text{CuK}\alpha$.

3. Un compuesto sólido amorfo formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 3,4-dihidroxibenzoico, en donde el compuesto amorfo presenta: a) un termograma con una transición vítrea a 60°C asociada a un punto de descomposición de 198.1°C a 198.8°C con una entalpía de 348.8 J/g; y b) un espectro de IR con una banda de absorción (ν C=O) de 1595.7 cm^{-1} .

4. Un compuesto sólido amorfo formado por desvenlafaxina y el coformador es ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, en donde el compuesto amorfo presenta: a) un termograma con una transición vítrea en 57°C con puntos de descomposición de 183.7°C y 191.1°C con una entalpía de 126.2 J/g; y b) un espectro de IR con una banda de absorción (ν C=O) de 1613.0 cm^{-1} .

5. Un compuesto sólido cristalino formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 2,4-dihidroxibenzoico, en donde el compuesto cristalino posee un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2θ a 11.7, 15.5, 16.0, 16.9, 19.02 y 22.1 +/- 0.2 grados usando una fuente de rayos X de $\text{CuK}\alpha$.

10 6. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.