

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un proceso para preparar la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina que comprende:
 - a. Agitar una suspensión del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina en un disolvente orgánico seleccionado a partir de la lista de acetonitrilo, propionitrilo, acetona, metanol, etanol, tolueno y xilenos (*orto*, *meta* o *para*) o una mezcla de estos, en un rango de temperatura de 45°C a 55°C. durante al menos una semana; y
 - b. capturar la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.
2. Un proceso para preparar la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina que comprende:
 - a. añadir a una suspensión del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina en un disolvente orgánico seleccionado a partir de la lista de acetonitrilo, propionitrilo, acetona, metanol, etanol, tolueno y xilenos (*orto*, *meta* o *para*) o una mezcla de estos, en un rango de temperatura de 45°C a 55°C, un núcleo de cristalización de la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina;
 - b. agitar dicha suspensión por al menos 2 días; y
 - c. capturar la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.
3. Un proceso para preparar la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina que comprende:
 - a. añadir la forma polimórfica I, forma polimórfica II, forma amorfa o una mezcla de las formas del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina a un disolvente orgánico seleccionado a partir de la lista de acetonitrilo, propionitrilo, acetona, metanol, etanol, heptano, tolueno y xilenos (*orto*, *meta* o *para*) o una mezcla de estos, a una temperatura inferior a 60 °C para producir una suspensión;
 - b. añadir un núcleo de cristalización de la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina en un rango de

temperatura de 45°C a 55°C;

c. capturar la forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 donde el disolvente orgánico es una mezcla de acetona y heptano en una proporción de 1:4.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 43 donde el disolvente orgánico es una mezcla de metanol y tolueno en una proporción de 1:4.

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0000019

Asunto: Solicitud de patente para: FORMA POLIMÓRFICA NOVEDOSA DEL CLORHIDRATO DE N-[2-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)ETIL]-3-(2,2,3,3-TETRAFLUOROPROPOXI)BENCILAMINA PARA EL TRATAMIENTO DEL ALZHEÍMER

Solicitante: H. LUNDBECK A/S

Fecha de solicitud: 03 de enero de 2017

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 11821, notificado por fijación en lista el 04 de octubre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 5 Reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se retira la Reivindicación 6.
- En la Reivindicación 1, 2 y 3 se define un rango de temperatura de 45°C a 55°C en el cual se realiza la etapa a, lo cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 6.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se

reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En cuanto a la falta de claridad de las Reivindicaciones 1-2 debido a que contienen la expresión “*al menos*”. Deseo llamar respetuosamente la atención del Examinador en cuanto a las páginas 6 y 7 del Capítulo Descriptivo, en donde se describe que las Formas polimórficas I y II del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina tienen una ventaja cinética sobre la Forma polimórfica III, es decir, las Formas polimórficas I y II aparecen o nuclean más fácilmente que la Forma polimórfica III. Teniendo claro esto, se puede establecer que la Forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina es el compuesto termodinámicamente estable y que solo en un determinado rango de temperatura y después de un tiempo considerable de nucleación, el cual debe ser mayor que el tiempo de nucleación de las formas I y II, puede formarse. Como consecuencia de la estabilidad termodinámica que presenta la Forma polimórfica III respecto a la estabilidad cinética de los polimorfos I y II, la formación o aparición del polimorfo III es más limitativa que la aparición o formación de las otras dos formas polimórficas; de acuerdo al Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo, se encontró que la aparición de la Forma polimórfica III se dio después de al menos una semana, con la certeza de que se tenía esta forma polimórfica y no cualquiera de las otras dos.

Así entonces, dicha expresión busca aclarar que al menos se necesita una semana de tiempo de nucleación con continua agitación para garantizar la aparición de la Forma polimórfica III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, establecer un límite superior para el tiempo de nucleación sería una limitación injusta e innecesaria de la invención, aún más considerando que el reto de este campo es encontrar un tiempo de nucleación mínimo garantizando la estructura de un polimorfo de tipo III de clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

En cuanto a la objeción presentada por el Examinador sobre las condiciones de temperatura establecidas en las Reivindicaciones 1-3, me permito señalar que, en el nuevo Capítulo

Reivindicatorio modificado, se realiza una clara definición de un rango de temperaturas con el fin de facilitar el trámite y hacer aún más clara la materia reclamada.

Sin embargo, vale la pena resaltar que es de conocimiento general en la técnica el hecho que: *“Una reacción sometida a control termodinámico es aquella en la que se llega a alcanzar el punto final para los equilibrios existentes. Bajo tales condiciones predominará siempre el producto termodinámicamente más estable”*. (Lafuente et al., 1997). Desde esta perspectiva es preciso considerar que *“el control termodinámico de los productos de reacción se producirá más fácilmente cuando mayor sea la temperatura o cuando los tiempos de reacción sea relativamente largos”* (Lafuente et al., 1997).¹ Teniendo claro esto, las posibilidades a las cuales se refiere el Examinador (-5°C o 2°C) las cuales puede ser contempladas al no definir rango preciso de temperatura y tiempo de nucleación, de manera obvia no llevarían a la invención reclamada, es decir: una persona medianamente versada en la materia sabría que si la Forma Polimórfica de tipo III del clorhidrato de *N*-[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina es el producto que se favorece termodinámicamente no se vería motivado a colocar condiciones de -5°C o 2°C y pretender obtener con éxito la Forma polimórfica tipo III en tiempos cortos de nucleación.

Por otra parte, en cuanto a la objeción elevada sobre la falta de sustento de las Reivindicaciones 1-3 al no desarrollar procesos de cristalización que incluyan como disolvente orgánico a: xilenos, propionitrilo ni etanol, difiero de la opinión del Examinador. En primer lugar, en el Ejemplo 7 del Capítulo Descriptivo se prepara una solución saturada de etanol y la forma polimórfica III. En segundo lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador en cuanto al hecho de que la solubilidad de los compuestos es un factor relevante a la hora de obtener formas cristalinas o polimórficas, es bien conocido en la técnica que entre mayor sea la solubilidad de los compuestos en el solvente escogido más tiempo tardará la aparición de los polimorfos, es decir para obtener los polimorfos de tipo I , II y III es necesario escoger un solvente donde la solubilidad del compuesto final sea parcial y no total. Adicionalmente, también es importante resaltar que la solventes con polaridades parecidas tendrán comportamientos similares en solución, a medida que aumenta la polaridad disminuye la solubilidad entre el solvente y el compuesto de interés. Adicionalmente, de acuerdo con los Ejemplos 6 a 9 del Capítulo Descriptivo se puede inferir que si hay obtención de formas polimórficas de tipo III en solventes como el

¹ Lafuente, S., Burguete, M.I., Altava, B., (1997). *Introducción a la Química Orgánica*, Castellón, España: Biblioteca de la Universitat Jume I.

metanol, el cual es el solvente que presenta la mejor solubilidad y es el solvente menos polar, es decir es el caso más extremo para la obtención de esta forma polimórfica, cualquier solvente en donde aumente su polaridad y se haga menos soluble el producto final será más factible la aparición de la forma polimórfica de tipo III. De acuerdo con esto, presentar ejemplos donde se comprueba la aparición de este producto en solventes como acetonitrilo y tolueno permiten establecer que en solventes como propionitrilo y xileno (los cuales tiene una polaridad mayor y menor solubilidad que el acetonitrilo y el tolueno) también aparecerán estas formas polimórficas. En conclusión, el solicitante, presenta evidencia de la aparición de la Forma polimórfica de tipo III considerando las condiciones más limitativas de reacción.

Finalmente, en cuanto a la objeción de falta de sustento de la Reivindicación 3 la cual supuestamente no está sustentada dentro del Capítulo Descriptivo, llamo respetuosamente la atención del Examinador a la información revelada en el Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo, en el cual se explica claramente la obtención de la Forma polimórfica III a partir de la forma polimórfica I, pasando por la formación de la Forma polimórfica II hasta llegar al producto deseado. Vale la pena resaltar, que la Forma polimórfica II, al no ser que sea un producto de interés, no es aislado y nuevamente sembrado para obtener la forma polimórfica III, en este caso en particular la Forma polimórfica II es un intermediario que se conoce debido a que es un producto cinéticamente estable, el cual no se convertirá en otro polimorfo a menos que se cambien las condiciones de operación como lo es la temperatura o el tiempo de nucleación. Por lo tanto, habiendo aclarado que la materia reclamada cuenta con el debido soporte en la divulgación inicial de la solicitud, amablemente solicito al Examinador considerar como superada dicha objeción. Asimismo, enfatizo que el Solicitante tiene derecho a reclamar la totalidad del concepto inventivo completo de la solicitud sin que se requiera proporcionar ejemplos específicos referidos a cada una de las modalidades preferidas protegidas bajo el alcance de la solicitud.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO.

El Examinador indica que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla debido a que no desarrolla proceso de obtención de la forma polimórfica III del clorhidrato de *N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina*.

A este respecto me permito indicar que el Capítulo Descriptivo es de hecho suficiente ya que cumple con todos los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486. A saber, dicho artículo establece que el Capítulo Descriptivo debe divulgar la invención de una manera suficientemente clara y completa para ser entendida y para que una persona medianamente versada en la materia pueda llevarla a cabo. El Capítulo Descriptivo de la invención deberá indicar el nombre de la invención e incluir la siguiente información:

- a) El sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) La tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) Una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.
- d) Una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) Una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias de los dibujos, de ser estos pertinentes; y,
- f) Una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

En este caso en particular, el Capítulo Descriptivo proporciona claramente toda la información mencionada anteriormente de la siguiente manera:

- a) Página 1 Líneas 5-8;
- b) Página 1 a la página 7 línea 20;
- c) Página 9 a la página 47 línea 14;

- d) Página 7 línea 20 a la página 9 línea 8;
- e) Página 47 línea 15 a página 71;
- f) Página 27 línea 12-16, página 34 a 47 línea 14.

Consecuentemente, en vista del contexto de la invención es claro que el Capítulo Descriptivo que se adjunta en la presente solicitud cumple con todos los requisitos que el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica.

IV. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

V. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 5 Reivindicaciones.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908