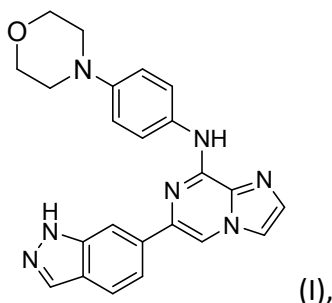


REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Forma cristalina de una sal monohidrato de bimesilato de

Fórmula I:



caracterizada por que posee un patrón de difracción de Rayos X que comprende reflexiones $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ , a 6.40, 7.7, 10.42, 11.00, 12.9, 13.8, 14.71, 16.09, 16.9, 17.7, 18.1, 19.52, 20.95, 21.73, 22.9, 23.99, 24.98, 26.1, 26.95 y 29.47.

2. La forma cristalina de la sal monohidrato de bis-mesilato del compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1, caracterizada porque posee un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 1A o 1B.

3. Un método para producir la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende:

a) añadir acetona y agua al compuesto de Fórmula I para formar una mezcla;
b) añadir una cantidad de agua y ácido metanosulfónico a la mezcla de la etapa (a);

c) calentar la mezcla de la etapa (b) a reflujo;

d) añadir una cantidad de semillas de la forma cristalina de la reivindicación 1 o 2 a la mezcla de la etapa (c); y

e) enfriar la mezcla de la etapa (d) para producir la forma cristalina de la reivindicación 1 o 2.

4. El método según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende además aislar la forma cristalina de la reivindicación 1 o 2.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, caracterizado porque la cantidad de ácido metanosulfónico añadida es de entre 2,0 y 2,4 equivalentes molares con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de Fórmula I.

Señor Director
NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No. **16.051.186**
Asunto : Solicitud de patente para: **“POLIMORFO DE LA SAL BIMESILATO DE (6-(1H-INDAZOL-6-IL)-N-4-(MORFOLIN-4-IL)FENILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINO) Y SUS HIDRATOS”**
Solicitante : GILEAD CONNECTICUT, INC.
Fecha de solicitud : 29 de febrero de 2016

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN 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 11455, notificado por fijación en lista el 09 de agosto de 2017, para lo cual pedí plazo adicional el 02 de noviembre de 2017.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. De acuerdo con las observaciones elevadas en el informe de examen de fondo saliente se presenta un nuevo pliego de reivindicaciones que ha sido modificado para definir a una forma cristalina de una sal monohidrato de bis-mesilato de un compuesto de Fórmula I (Forma polimórfica 3) tal como se describe, por ejemplo, en el párrafo [0011] y en la FIG. 1A de la solicitud originalmente presentada. La reivindicación 2 está respaldada, por ejemplo, por la reivindicación 12 original. Las reivindicaciones 3-5 son respaldadas, por ejemplo, por la reivindicación 22-24 y el párrafo [0115] de la solicitud tal como fue presentada.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2. Desde que la forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 ha sido definida por las reflexiones características en 2θ del patrón de difracción de rayos X, mientras que el método de preparación de la misma de acuerdo con las actuales reivindicaciones 3 a 5, ha sido definido por un conjunto de pasos y parámetros operativos, la solicitante cree que las actuales reivindicaciones resultan claras, razón por la cual solicita respetuosamente se consideren salvadas las objeciones de claridad del informe saliente.

3. Adicionalmente, todas las reivindicaciones previas objetadas han sido suprimidas y en su reemplazo se presenta un pliego de 5 reivindicaciones limitadas de acuerdo con lo requerido por el examinador.

4. Todos los términos ambiguos o imprecisos han sido cancelados.

5. Todas las reivindicaciones han sido subordinadas y caracterizadas adecuadamente de acuerdo con la práctica local.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

El examinador cree que las figuras 1A y 1B son borrosas. Por lo tanto, se presentan nuevas figuras 1A y 1B en reemplazo de las anteriores.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su Despacho determinó tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US20120220582 titulado "Imidazopyrazine syk inhibitors" que se relaciona con el compuesto entospletinib, el mismo compuesto de la presente solicitud, útil para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes

(Párrafo [085]); este documento revela que dicho compuesto puede estar en formas cristalinas, polimórficas, solvatos, hidratos entre otros (Párrafos [146, 147]) así como en cualquier forma de sales incluidas fosfato, clorhidrato, sulfato, acetato, lactato, metanosulfonato entre otros.

2. D2, referido al documento Serajuddin, A. T. M. Advanced Drug Delivery Reviews. 2007, 59, 603-616 titulado "Salt formation to improve drug solubility" que se relaciona con la formación de sales es el más común y efectivo método de incrementar la solubilidad y disolución de principios activos (Resumen); adicionalmente este documento enseña que la sal de metanosulfonato (mesilato) es más soluble frente a otros tipos de sales en algunos principios activos como el haloperidol (Pág. 605, col. izq. Párrafo 2 y Fig. 2); así mismo, este documento revela los tipos de sales comúnmente usados y aprobados por la FDA desde 1995, en donde las sales de metanosulfonato (mesilato) ocupan el 10% de las sales de principios activos aprobados por esta agencia.

3. D3, referido al documento H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY titulado "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" que se relaciona con compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2); igualmente, la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El examinador sostiene que las reivindicaciones 1-14 y 26 carecen de actividad inventiva en vista de D1 (US2012 / 0220582), D2 (Serajuddin, Formación de sal para mejorar la solubilidad de fármacos, Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59, 603-616) y D3 (Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2009, Segunda Edición, Informe Healthcare, NY). Según el Examinador, D1 describe que el compuesto de Fórmula I (en adelante "entospletinib") puede estar en formas cristalinas, formas polimórficas, solvatos, hidratos entre otros en general, D2 describe sales y refiere a la solubilidad en general, y D3 revela que las formas polimórficas de un compuesto pueden influir en sus propiedades tales como la biodisponibilidad.

La solicitante respetuosamente discrepa con respecto al rechazo por falta de actividad inventiva.

Sin embargo, a los efectos de acelerar la concesión de la presente solicitud, la actual reivindicación 1 ha sido modificada para recitar una forma cristalina particular de la sal monohidrato de bis-mesilato de entospletinib (en adelante, "Forma 3").

La solicitante es de la opinión que las enseñanzas combinadas de D1-D3 no conducirían a una persona experta en la materia a la particular sal monohidrato de bis-mesilato de entoespletinib, y mucho menos a la forma 3 particular de la reivindicación 1.

Además, los datos que provee la aplicación demostraron la existencia de un efecto biológico inesperado de la Forma 3 al proporcionar biodisponibilidad constante bajo condiciones gástricas variables y una menor interacción fármaco-fármaco con un supresor de ácido. Por ejemplo, en el Ejemplo 8 de la solicitud, la Forma 3 y una sal mono-mesilato de entoespletinib (de aquí en adelante "mono-MSA") fueron administrados por separado en perros pretratados con pentagastrina o famotidina. El pretratamiento con pentagastrina se usó para simular el pH gástrico en ayunas en humanos. El pretratamiento con famotidina se usó para simular las condiciones del pH gástrico cuando se administra un supresor de ácido. Como se muestra en el Ejemplo 8, Tabla 4, de la memoria descriptiva la biodisponibilidad de mono-MSA disminuyó en un factor de más de 100 entre los tratamientos de pentagastrina y famotidina (34% frente a 0,2%). Esto muestra que la mono-MSA casi no es biodisponible cuando se administra con un supresor de ácido. Por el contrario, para la Forma 3 reivindicada, la biodisponibilidad era comparable bajo tratamientos de pentagastrina y famotidina (por ejemplo, 13% versus 15%) y era casi 100 veces mayor que la biodisponibilidad de mono-MSA para el tratamiento con famotidina (15% y 20% versus 0,2%). Por lo tanto, la Forma 3 reivindicada proporciona biodisponibilidad constante en diferentes condiciones y reduce las interacciones fármaco-fármaco con supresores de ácido, permitiendo que el entospletinib se administre con un supresor de ácido. Este es un efecto que es inesperado con respecto a la actividad biológica de entospletinib en vista de las enseñanzas de D1-D3.

El Examinador comenta que el estudio del Ejemplo 8 no prueba si los efectos beneficiosos se deben al cambio en la sal (mono a bis) o la forma polimórfica específica del estudio (Forma 3) frente a otros polimorfos potenciales. El solicitante sostiene que las reivindicaciones, en su versión modificada, están dirigidas a la Forma 3 de una sal monohidrato de bis-mesilato de entospletinib, para el cual los datos suministrados han demostrado que tiene tales efectos inesperados.

Por las razones anteriores, la Solicitante considera que la presente invención es nueva e inventiva y por lo tanto pide respetuosamente que se conceda el privilegio solicitado sobre la base de las reivindicaciones enmendadas.

V. PETICIÓN

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

VI. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones;
2. Figuras 1A y 1B modificadas.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

FIG. 1A

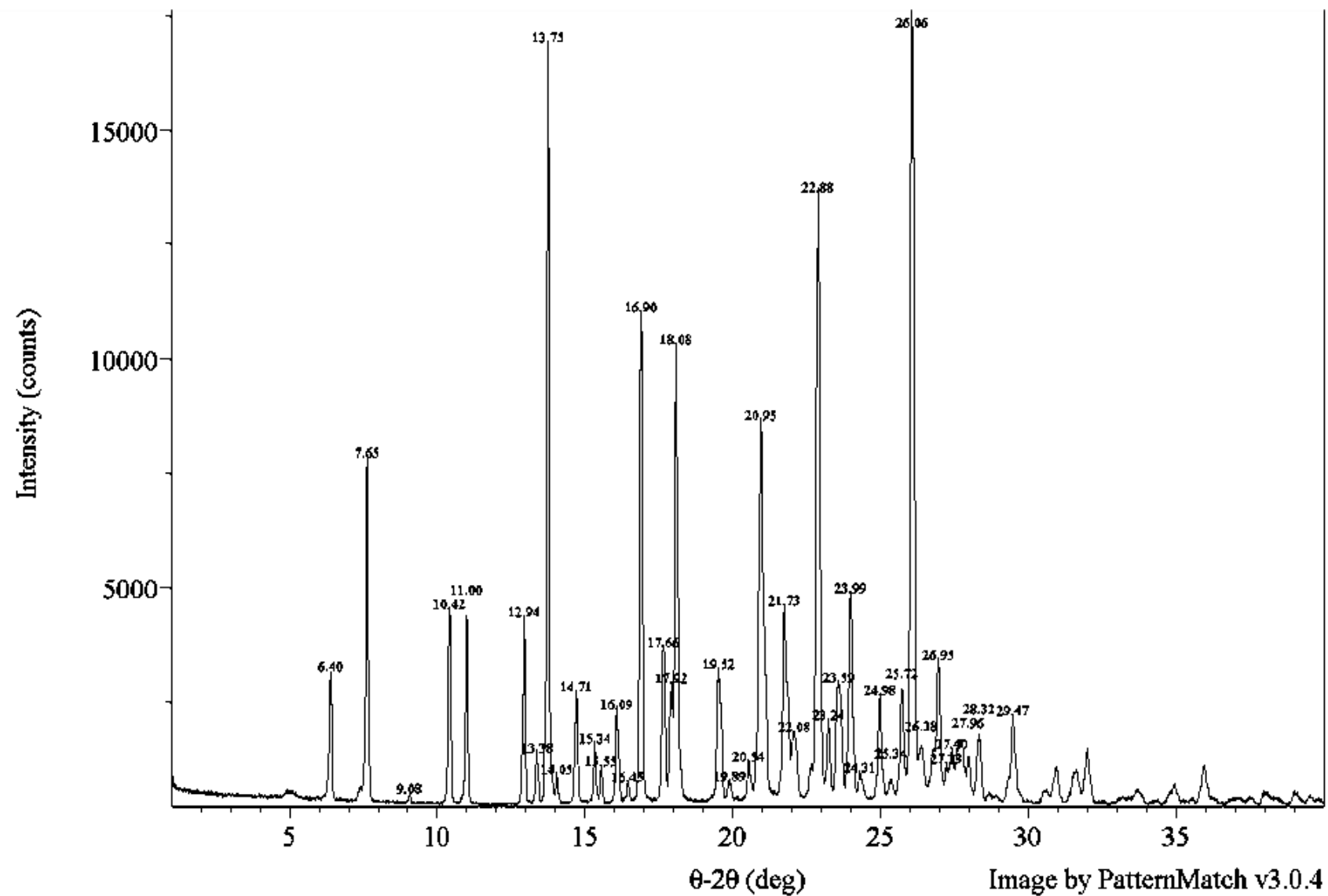


FIG. 1B

