

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

Asunto:	Solicitud No.:	NC2017/0006492
	Oficio No.:	8560
	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. 8560**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. 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 "Dissolution and pharmacokinetic properties of two paliperidone cocrystals with 4-hydroxybenzoic and 4-aminobenzoic acid" de Zhang T. *et al*, identificado como D3.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

En el Oficio No. 8560 la Examinadora considera que la solicitud proporciona un compuesto sólido **amorfo** formado por desvenlafaxina y el coformador ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y ácido 2,4-dihidroxibenzoico. Existe un error

de interpretación de las reivindicaciones, ya que en realidad se reclaman tanto compuestos **amorfos** (reivindicaciones 1, 3, 4 y 6) como compuestos **cristalinos** (reivindicaciones 2, 5 y 6).

La Examinadora considera a los documentos US2011/112200 (D1) y Zhang T. *et al* (D3) relevantes para el análisis de nivel inventivo de la reivindicación 1, y 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 para crear formas **amorfas** de desvenlafaxina.

Por su parte, el documento D3 se refiere a **cocristales** de paliperidona con ácido 4-hidroxibenzoico y ácido 4-aminobenzoico (ver página 2 segundo párrafo del oficio que se contesta).

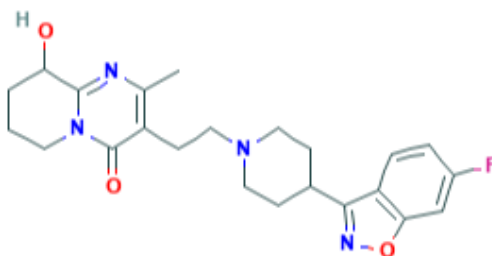
La Examinadora agrega lo siguiente: *"Sin embargo, en el documento D3 se menciona al ácido benzoico como uno de los posibles ácido coformadores de una sal de desvenlafaxina para mejorar la solubilidad del compuesto el incluir el ácido hidroxibenzoico como coformador y su velocidad de disolución..."* (página 2 último párrafo del oficio que se contesta). Respetuosamente se considera que existe un error en la interpretación de D3 por parte de la Examinadora, toda vez que en ningún momento D3 divulga o sugiere un compuesto de desvenlafaxina, sino que **se refiere únicamente a compuestos de paliperidona**.

En la Tabla 1 de la acción oficial, la Examinadora señala que D3 se refiere a formas amorfas de paliperidona (Tabla 1, línea 1, columna 3). Esto también consiste en un error de interpretación, ya que dicho documento se refiere únicamente a **dos cocristales** de paliperidona, uno con ácido 4-hidroxibenzoico y otro con ácido 4-aminobenzoico. **En ningún momento D3 hace referencia a compuestos amorfos de paliperidona**.

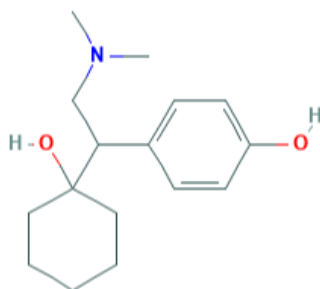
Los documentos D1 y D3 **no son propiamente combinables**, toda vez que el documento D3 divulga **cocristales** de paliperidona, mientras que el documento D1 divulga **sales** de desvenlafaxina.

La Examinadora agrega en la página 3 del oficio de referencia, que la diferencia con respecto a D1 es que el coformador es ácido hidroxibenzoico, la cual es suplida con el D3 que divulga emplear ácido hidroxibenzoico o sus derivados como coformadores. En respuesta, la mención de **cocristales** con ácido benzoico, como lo hace D3, no es suficiente para motivar a una persona con conocimientos medios en la materia a reemplazar los coformadores divulgados en D1 por

algún derivado de ácido benzoico, simplemente porque D3 se refiere a un principio activo con propiedades diferentes, como puede notarse de las siguientes estructuras:



Paliperidona



Desvenlafaxina

Sería distinto si el documento D3 divulgara compuestos sólidos con desvenlafaxina o compuestos químicamente similares a desvenlafaxina (por ejemplo venlafaxina). Son demasiadas diferencias entre paliperidona y desvenlafaxina para pensar que pudieran comportarse de manera análoga.

El documento D3 señala que para obtener un cocrystal de paliperidona, es necesario comprender la formación de puentes de hidrógeno con donadores y aceptores de sus grupos funcionales. La paliperidona tiene un donador -OH que puede ofrecer un protón ácido, y tiene seis tipos de aceptores, cuatro átomos de N y dos átomos de O, que pueden formar puentes de hidrógeno.

Por su parte, la desvenlafaxina es un dimetilaminohidrox ciclohexil fenol, que consta de una amina terciaria, un hidroxilo un ciclohexano y un fenol. Tiene dos grupos hidroxilo que pudieran donar puentes de hidrógeno, aunque el hidroxilo del fenol es mucho más ácido y solamente tiene una amina terciaria que pudiera aceptar puentes de hidrógeno.

Puede comprobarse que el ambiente químico de la paliperidona es muy propicio para formar puentes de hidrógeno, mientras que la desvenlafaxina tiene menores probabilidades de formar dichos enlaces.

Cuando la Examinadora considera que las nuevas formas sólidas de desvenlafaxina de la presente invención han sido preparadas tomando en cuenta las enseñanzas de los documentos D1 y D3, respetuosamente se considera 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 la Examinadora debe situarse en el momento de la realización de la invención, cuando solamente se conocían, por un lado, cocristales de paliperidona con un derivado de ácido benzoico, y por otra parte, sales amorfas y cristalinas de desvenlafaxina con una diversidad de coformadores que no corresponden a derivados de ácido benzoico.

Aun suponiendo que un experto en la materia no fuera capaz de identificar una diferencia química sustancial entre desvenlafaxina y paliperidona (lo cual es imposible porque un experto en la materia está entrenado para identificar diferencias químicas de esta índole), y realmente estuviera motivado a reemplazar los coformadores divulgados en D1 por derivados de ácido benzoico, es imposible reconocer a priori los coformadores que efectivamente permitirán obtener compuestos sólidos estables con desvenlafaxina. Es indudable que el experto en la materia sabrá comprender que los grupos hidroxilo en el anillo aromático del coformador, tendrán influencia en la 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

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.

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.

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).

Así pues, ninguno de los documentos del estado de la técnica sugiere los aquellos derivados de ácido benzoico que permitirán 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, incapaz de predecir la estabilidad del producto resultante, ni mucho menos predecir si el compuesto obtenido será amorfo o cristalino.**

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.

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 D3.

La Examinadora 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, se aclara que **las reivindicaciones 2 a 5 no son dependientes**, sino independientes. La única reivindicación dependiente dentro del grupo mencionado es la reivindicación 6. Respetuosamente se considera que el análisis de patentabilidad debió realizarse a todas las reivindicaciones independientes, y no solo sobre la primera reivindicación, para garantizar que el Solicitante pudiera ofrecer la argumentación correspondiente.

Finalmente, es importante destacar que, en la respuesta previamente presentada ante su Despacho, se expusieron argumentos técnicos enfocados a los diferentes pH de los coformadores, al resultado inesperado de obtener formas cristalinas y amorfas con el mismo coformador, y que no es posible predecir la formación de formas sólidas a partir de las enseñanzas del arte previo. Estos argumentos no fueron abordados en el oficio que se contesta. Es por ello que **se solicita de la manera más atenta que se estudien todos y cada uno de los argumentos que se ofrecen en este escrito, y se estudien todas y cada una de las reivindicaciones independientes que ya habían sido sometidas previamente, sin requerir de un pago adicional de un examen de patentabilidad, pues no se ha modificado el pliego reivindicatorio desde el último pago realizado el 13 de junio de 2019.**

Adicional a lo anterior, se solicita tener en cuenta las conclusiones de la reunión en su Despacho con los Examinadores Rodolfo Cadena y Alexander Ramírez, el día 15 de octubre de 2019, en donde se corroboró que existió una inconsistencia en el estudio de patentabilidad al no tener en cuenta las reivindicaciones 2 a 5 como “reivindicaciones independientes”, y que, teniendo en cuenta que no se está modificando el pliego reivindicatorio como respuesta a la Acción oficial, no se debe realizar un cobro adicional e innecesario al Solicitante, por concepto de examen de patentabilidad adicional.

3. PETICIÓN

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. 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