

P-2019/319982

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0005045**Solicitud de patente a nombre de **H. LUNDBECK A/S**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad H. LUNDBECK A/S, domiciliada en Valby, Dinamarca, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10243** notificado electrónicamente el 18 de mayo de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga oportunamente el 6 de julio de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Descripción

La descripción no divulgó la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla. En cuanto a esta objeción, es deseo del solicitante indicar respetuosamente que difiere del punto de vista del examinador, considerando que la descripción de la solicitud define en forma clara y específica la materia reclamada, y cuenta con toda la información suficiente para reproducirla.

2. Nivel inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3a la luz de los documentos D1 (WO2013103973) y D2 (Brittain 2009).

Con respecto al nivel inventivo, se resalta que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

El Examinado indica queLa diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el compuesto de D1 es el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6 ° 2-Theta, 9.2 ° 2-Theta, 9.5 ° 2-Theta, 11.7 ° 2-Theta, 12.6 ° 2-Theta, 14.3 ° 2-Theta, 15.6 ° 2-Theta, 16.2 ° 2-Theta, 16.7 ° 10 2-Theta, 17.2 ° 2-Theta, 18.5 ° 2-Theta, 19.0 ° 2-Theta, 19.6 ° 2-Theta, 19.8 ° 2-Theta, 20.4 ° 2-Theta, 20.7 ° 2-Theta, 21.6 ° 2-Theta, 22.5 ° 2-Theta, 23.5 ° 2-Theta, y 27.7° 2-Theta; no obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

A este respecto se resalta el hecho de que el solicitante demostró que ha fabricado varias formas de sal en las que los datos muestran que una de las sales es la sal más estable termodinámicamente. De otra parte, el examinador no ha contestado cómo llegaría a la presente invención a partir del problema del objetivo técnico que proporciona la sal más termodinámica.

A continuación se muestra un análisis del nivel inventivo de la presente solicitud, empleando el método problema – solución, en el problema técnico objetivo está correctamente formulado:

La cristalinidad de los compuestos farmacéuticos es de gran importancia, en particular cuando el compuesto se presenta como un comprimido para administración oral [véanse 00196 y 00106]. Los cristales también deben estar bien definidos como se discutió para reproducirlos de manera confiable para poder usarse en un medicamento. La formación de formas cristalinas, y en particular de cristales bien definidos, es, sin embargo, un área cargada de imprevisibilidad.

Como se indica en "Polimorfismos en la industria farmacéutica", R. Hilfiker (Ed.) Wiley-VCH, 2006, página 3 último párrafo", aunque en retrospectiva todo puede parecer fácil y directo, las formas cristalinas en estado sólido molecular no son obvios, novedosos y requieren inventiva. Por ejemplo, típicamente, muchos intentos de cristalizar una sustancia farmacológica amorfa fracasan hasta que, de repente, se obtiene una forma cristalina estable".

Una posición similar se toma en "Polymorphism in Molecular Crystals", Joel Bernstein, Oxford Science Publications, 2002, página 10 en la parte superior": "La existencia prevista de cualquier estructura polimórfica particular para un solo compuesto, las condiciones y métodos requeridos obtenerlo, y las propiedades que exhibirá, siguen siendo problemas que desafiarán a los investigadores durante muchos años".

Finalmente, "Advanced Drug Delivery Reviews, 56, 241-274, 2004 en la página 263, columna de la derecha (adjunta)" indica: "En general, los científicos aún tienen que lograr un grado satisfactorio de control sobre el polimorfismo y, en particular, no hay forma de para garantizar la producción de incluso la forma más termodinámicamente estable de un compuesto.

Como se estableció anteriormente, la persona experta que comience con la forma D1 no tendría forma de esperar razonablemente que el compuesto 1 forme cristales como la sal de HCl. Menos aún habría tenido una expectativa razonable de que los cristales formados se comportan bien y son útiles como compuesto farmacéutico. Como se muestra en el párrafo [00494], la forma sólida reivindicada es incluso sorprendentemente la más termodinámicamente estable, lo cual es una parte crucial del desarrollo farmacéutico y una propiedad que no puede predecir el experto en la materia. En consecuencia, la reivindicación 1 es inventiva.

Esto ha sido claramente reconocido por otras jurisdicciones, como en Europa, así:

For instance, the so-called form 2 of Compound 2 (i.e. the mono-hydrochloride salt of 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzyl) piperazine-1-carboxylate) is said on page 107 to be thermodynamically more stable than the so-called form 1. Such a data, obtained by competitive slurring, renders the former inventive over the latter, since it is an unexpected effect of said particular crystalline form.

For a similar reason, as shown on page 113 of the present application, the so-called form 1 of Compound 6 (i.e. the fumarate salt of 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzyl)piperazine-1-carboxylate) could also be regarded as inventive.

La forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, en donde la forma cristalina 5 es sal monohidrocloreuro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4- (trifluorometil) bencil) piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan- 2-ilo, Forma 2, es termodinámicamente mas estable que la forma 1. Dichos datos, obtenidos mediante

suspensión competitiva, hacen que el primero sea inventivo sobre el segundo, ya que es un efecto inesperado de dicha forma cristalina de las partículas.

En vista de ello, solicitamos tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud no habría sido obvia, por lo que cumple con los requisitos del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

3. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que las reivindicaciones actuales son:

- i) La descripción es suficiente para que una persona en la materia pueda comprenderla y reproducirla, cumpliendo con los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.
- ii) Las reivindicaciones son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 y 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co