

P-2019/19982

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. **1698** notificado electrónicamente el 10 de febrero de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 6 de mayo de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Descripción

El examinador objeta en su concepto técnico que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En dicho respecto, se manifiesta que la materia reclamada ha sido lo suficientemente limitada, de modo que la materia divulgada en el nuevo capítulo reivindicatorio está completamente soportada en la descripción inicialmente presentada.

Adicionalmente, tal como establece la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, empleado por su Despacho para el análisis de las solicitudes (ver página 93):

*"La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta: - **Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de***

*la invención **no será** condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción". (el énfasis es nuestro)*

Teniendo en cuenta lo anterior, debe considerarse que la información contenida en la Descripción se suma a los conocimientos generales de una persona del oficio normalmente versada en la materia. En el presente caso, dicha persona encuentra suficiente información y soporte para la materia reivindicada y por tanto, puede reproducirla y ejecutar la invención sin problema.

2. Nivel inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3 a 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 que el estado de la técnica más cercano es D1 en lo que se refiere a los inhibidores de MAGL en los que el compuesto 1 se describe a partir de una larga lista de compuestos.

La diferencia del estado de la técnica con respecto a la presente invención es la presencia del Compuesto 1 en forma de sal de HCl definida por los picos característicos de XRPD como se define en la reivindicación 1.

El efecto técnico de esta diferencia es el siguiente:

Mayor solubilidad (ver Figura 1 más adelante).

La medición de la solubilidad de la forma 2 de sal de HCl en agua da como resultado un pH de aproximadamente 1,9 a una solubilidad de 0,18 mg/ml. Por el contrario, la solubilidad de la base libre del compuesto 1 en agua está por debajo del límite de detección de los métodos analíticos. El uso de la curva calculada en la Figura 1 indica que la solubilidad en condiciones neutras es de aproximadamente 10 ng/mL. Por lo tanto, la formación de la sal de HCl es de considerable beneficio desde una perspectiva de solubilidad y, por lo tanto, es ventajosa para el desarrollo de este compuesto.

Mayor tasa de disolución

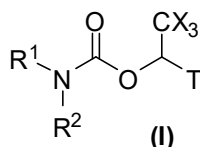
La Tabla 1 (ver resultados a continuación) detalla la tasa de disolución intrínseca medida para la base libre del compuesto y la forma polimórfica más estable de la sal de HCl. Los datos indican que la tasa de disolución intrínseca es aproximadamente cinco veces mayor para el HCl en comparación con la forma libre, lo cual es sorprendente .

La mayoría de las sales de HCl termodinámicas

Sal termodinámicamente más estable: Los datos de la presente solicitud muestran la sal de HCl es más estable, la cual no se puede predecir a partir del estado de la técnica [párrafo 00949]. El solicitante quisiera resaltar nuevamente que este hecho por sí solo hace que la forma sólida reivindicada implique actividad inventiva en la mayoría de las jurisdicciones del mundo.

Problema técnico objetivo: proporcionar una forma sólida cristalina mejorada de un inhibidor de MAGL adecuado para uso comercial en una composición terapéutica

El examinador ha seleccionado D1 como la técnica anterior más cercana en lo que se refiere a los inhibidores de MAGL. A partir de D1, el experto aprenderá que se proporciona un inhibidor de MAGLi dentro del Markush de Fórmula (I) como se ve a continuación:



La primera selección que debe hacer el examinador para llegar a la presente invención no es predecir que existe una sal de HCl caracterizada por los picos de XRPD en la reivindicación 1, sino seleccionar la base libre del Compuesto 1 como punto de partida para resolver el objetivo.

Problema técnico: El compuesto 1 es un MAGLi potente entre alrededor de otros 50 MAGLi potentes descritos en la solicitud que podrían seleccionarse potencialmente como un punto de partida prometedor. Por lo tanto, el solicitante solo quería resaltar que hay más de una selección que el examinador tiene que hacer para llegar a la presente invención.

No obstante lo anterior, si el experto en la materia seleccionara la base libre del Compuesto 1 como punto de partida para resolver el problema técnico objetivo, no se enseña en D1 que existe una forma de HCl con los picos de XRPD característicos como se reivindica en la reivindicación 1 y que tal la forma 2 de la sal de HCl específica da como resultado una forma sólida con múltiples propiedades mejoradas, como una mayor solubilidad, un aumento de 5 veces en la velocidad de disolución y, sorprendentemente, fue la sal de HCl más estable.

Cuando el solicitante se refiere a la enseñanza, es importante tener en cuenta que se refiere a si D1 motivaría y enseñaría al experto en la materia cómo llegar a la presente invención al proporcionar cualquier información que aún no forma parte del estado de la técnica. A este respecto, el solicitante no ignora que existe la ciencia de las formas sólidas o que el experto en la materia conoce este campo, incluido cómo detectar formas sólidas. Al mismo tiempo, el examinador debe considerar que así como el experto en la materia conoce la selección de polimorfos, también sabe que la existencia predicha de cualquier estructura polimórfica particular para un solo compuesto, las condiciones y métodos requeridos para obtenerla y las propiedades exhibirá todavía problemas que desafiarán a los investigadores durante muchos años [*"Polymorphism in Molecular Crystals"*, Joel Bernstein, Oxford Science Publications, 2002, página 10 en la parte superior (adjunto)].

A la hora de evaluar la actividad inventiva, no basta con que el experto pueda hacerlo, sino con si lo hiciera o no. El solicitante opina que D1 no proporciona ninguna enseñanza a los expertos sobre cómo proporcionar una sal de HCl del compuesto 1 con los picos de XRPD específicos reivindicados en la reivindicación 1 ni un efecto mejorado y/o sorprendente relacionado con la forma sólida específica. Por

tanto, el solicitante considera que la presente invención implica una actividad inventiva.

El solicitante no considera que D2 proporcione ningún conocimiento adicional o motivación para que la persona capacitada resuelva este problema objetivo específico estipulado anteriormente. Una vez más, la actividad inventiva no se basa en si el experto en la materia conoce ciencia sólida, sino en si el experto llegase o no a la forma sólida reivindicada específica D1 y si cupiese esperar que la forma sólida reivindicada tuviera las propiedades que se presentan en este documento.

Resultados

Mayor solubilidad

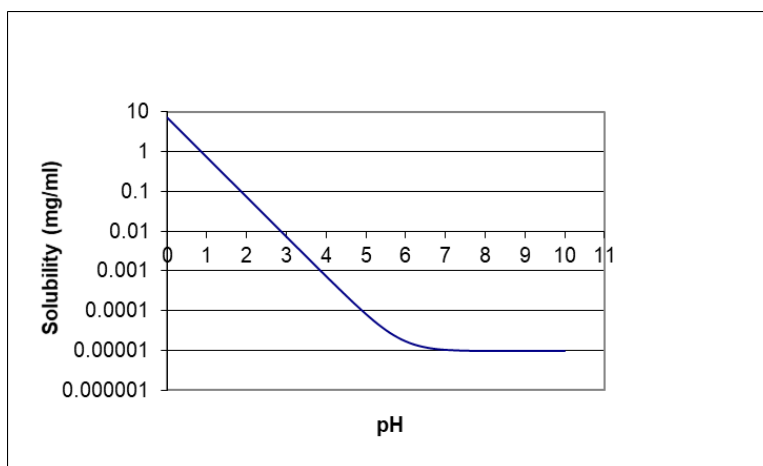


Figura 1. Curva de solubilidad del compuesto frente al pH utilizando el valor de pKa medido (5,88) y la solubilidad medida (0,0002 mg/mL a pH 4,5)

La medición de la solubilidad de la forma 2 de sal de HCl en agua da como resultado un pH de aproximadamente 1,9 a una solubilidad de 0,18 mg/ml. Por el contrario, la solubilidad de la base libre en agua está por debajo del límite de detección de los métodos analíticos. El uso de la curva calculada en la Figura 1 indica que la solubilidad en condiciones neutras es de aproximadamente 10 ng/mL.

Por lo tanto, la formación de la sal de HCl es de considerable beneficio desde una perspectiva de solubilidad y, por lo tanto, es ventajosa para el desarrollo de este compuesto.

Mayor tasa de disolución

La Tabla 1 detalla la velocidad de disolución intrínseca medida para la base libre del compuesto y la forma polimórfica más estable de la sal de HCl. Los datos indican que la velocidad de disolución intrínseca aumenta aproximadamente cinco veces para el HCl en comparación con la forma libre, lo cual es sorprendente .

Tabla 1. Datos IDR para la forma de sal HCL 2. Los valores están en [mg/min/cm²] y el número entre paréntesis es el pH promedio medido.

Medio	Forma libre	Sal HCl forma 2
HCl 0,01 M	0,011 (pH = 2.1)	0,051 (pH = 2.0)
Agua	0,0002 (pH = 7.7)	0,011 (pH = 6.3)
Tampón de fosfato (pH = 6,5)	0,0002 (pH = 6.4)	0,001 (pH = 6.3)

Punto de fusión más alto

Un punto de fusión más alto de una forma sólida de un ingrediente farmacéutico activo es ventajoso para evitar incompatibilidades con las fuerzas mecánicas que normalmente se encuentran durante la fabricación del producto farmacéutico, como la compactación o el calor de mezcla en función de la fuerza de corte.

En general, las formas sólidas con un punto de fusión más alto son más adecuadas para formulaciones sólidas. El punto de fusión de la sal monoclórhidrato 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 monohidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2, se ha medido a 202 °C (inicio de fusión en calorimetría diferencial de barrido, DSC). El punto de fusión de la base libre de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo se ha medido a 81-82 °C utilizando la misma técnica. La sal monoclórhidrato cristalina del compuesto tiene por lo tanto propiedades ventajosas con respecto a la fabricación de formulaciones sólidas.

Adicionalmente, se reitera 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.

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 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.

En vista de lo anterior, solicitamos tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud no habría sido obvia en vista de D1 sola o en combinación con D2, 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,

IUCr MONOGRAPHS ON CRYSTALLOGRAPHY • 14

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN



OXFORD SCIENCE PUBLICATIONS

nce

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN

*Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev*

TS

er, editors

CLARENDON PRESS • OXFORD

OXFORD

UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford.
It furthers the University's objective of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in

Oxford New York

Auckland Cape Town Dar es Salaam Hong Kong Karachi
Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Nairobi
New Delhi Shanghai Taipei Toronto

With offices in

Argentina Austria Brazil Chile Czech Republic France Greece
Guatemala Hungary Italy Japan South Korea Poland Portugal
Singapore Switzerland Thailand Turkey Ukraine Vietnam

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press
in the UK and in certain other countries

Published in the United States
by Oxford University Press Inc., New York

© Oxford University Press, 2002

The moral rights of the author have been asserted

Database right Oxford University Press (maker)

First published 2002

Reprinted 2002, 2003, 2006

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press,
or as expressly permitted by law, or under terms agreed with the appropriate
reprographics rights organization. Enquiries concerning reproduction
outside the scope of the above should be sent to the Rights Department,
Oxford University Press, at the address above

You must not circulate this book in any other binding or cover
and you must impose this same condition on any acquirer

A Catalogue record for this title is available from the British Library

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Bernstein, Joel.

Polymorphism in molecular crystals / Joel Bernstein.

(IUCr monographs on crystallography; 14)

Includes index.

1. Polymorphism (Crystallography) 2. Molecular crystals. I. Title. II. International
Union of Crystallography monographs on crystallography; 14.

QD951 .B57 2002 548'.3—dc21 2001047556

ISBN 0 19 850605 8

Typeset by

Newgen Imaging Systems (P) Ltd., Chennai, India

Printed in Great Britain

on acid-free paper by

Antony Rowe Ltd.,
Chippenham, Wiltshire

encouraged. For those studying (and naming) polymorphic systems it is important to be fully aware of previous work, to try to identify the correspondence between their own polymorphic discoveries and those of earlier workers, and to avoid flippancy in the use of nomenclature in the naming of truly new polymorphs.

1.3 Is this material polymorphic?

1.3.1 Occurrence of polymorphism

Perhaps the most well-known statement about the occurrence of polymorphism is that of McCrone (1965): 'It is at least this author's opinion that every compound has different polymorphic forms and that, in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound.' As a corollary to this rather sweeping, even provocative, statement, McCrone noted that 'all the common compounds (and elements) show polymorphism', and he cited many common organic and inorganic examples.

These echo similar statements by Findlay (1951) p. 35, '[polymorphism] is now recognized as a very frequent occurrence indeed', Buerger and Bloom (1937), 'polymorphism is an inherent property of the solid state and that it fails to appear only under special conditions', and Sirota (1982), '[polymorphism] is now believed to be characteristic of all substances, its actual non-occurrence arising from the fact that a polymorphic transition lies above the melting point of the substance or in the area of yet unattainable values of external equilibrium factors or other conditions providing for the transition.'

Such statements tend to give the impression that polymorphism is the rule rather than the exception. The body of literature in fact indicates that caution should be exercised in making them. It appears to be true that instances of polymorphism are not uncommon in those industries where the preparation and characterization of solid materials are integral aspects of the development and manufacturing of products (i.e. those on which a great deal of time and money is spent): silica, iron, calcium silicate, sulphur, soap, pharmaceutical products, dyes, and explosives. Such materials, unlike the vast majority of compounds that are isolated, are prepared not just once, but repeatedly, under conditions that may vary slightly (even unintentionally) from time to time. Similarly, in the attempt to grow crystals of biomolecular compounds, much time and effort is invested in attempts to crystallize proteins under carefully controlled and slightly varying conditions, and polymorphism is frequently observed (Bernstein *et al.* 1977; McPherson 1982). Even with the growing awareness and economic importance of polymorphism, most documented cases have been discovered by serendipity rather than through systematic searches. Some very common materials, such as sucrose and naphthalene, which certainly have been crystallized innumerable times, have not been reported to be polymorphic. The possibility of polymorphism may exist for any particular compound, but the conditions required to prepare as yet unknown polymorphs are by no means obvious. There are as yet no comprehensive systematic methods for feasibly determining those conditions. Moreover, we are almost totally ignorant about the properties to be expected from any new polymorphs that might be obtained.

With the growing awareness among chemists of the phenomenon of polymorphism its actual occurrence in any particular system may not be as great a surprise as a generation or two ago. The predicted existence of any particular polymorphic structure for a single compound, the conditions and methods required to obtain it, and the properties it will exhibit are still problems that will challenge researchers for many years to come.²

1.3.2 Literature sources of polymorphic compounds

As noted in the previous section, the phenomenon of polymorphism is not new to chemistry. Nineteenth century chemists were very much aware of the properties of solids, and in the decades preceding the development of spectroscopic and X-ray crystallographic methods, the characterization of solids was a crucial aspect of the identification of materials. Chemists grew crystals carefully in order to obtain characteristic morphologies and then determined physical properties such as colour, interfacial angle, indices of refraction, melting point, and even taste (e.g. Schorlemmer 1874; Senechal 1990; Kahr and McBride 1992). Being critically observant was essential, for there was little other information to rely on.

A great deal of information on crystalline properties, including polymorphism was summarized in the five-volume compendium covering over 10 000 compounds by Groth, published between 1906 and 1919. The first two of these volumes (Groth 1906*b*, 1908) deal with elements and inorganic compounds, while the last three (Groth 1910, 1917, 1919) are concerned with organic materials. The genesis of this opus is vividly described by Ewald (1962):

'Groth's most stupendous work was the *Chemische Kristallographie*, five volumes which appeared between 1906 and 1919, comprising *in toto* 4208 pages and 3342 drawings and diagrams of crystals. The manuscript was written entirely by Groth in his fine hand and corrected over and over again by him until there was hardly a white spot left on the manuscript and again on the galley proofs. Oh for the admirable compositors in the Leipzig printing centres in the days before the general use of typewriters! The volumes contain a review of all crystallographic measurements... Each section is preceded by a survey of the crystal-chemical relations and includes many hints of gaps which should be filled by further work. In many instances Groth doubted the correctness of the work reported in the literature, and wherever possible, he got his pupils, assistants, or visiting colleagues to prepare the same substances again, and to recrystallize and remeasure them... Altogether measurements on between 9000 and 10 000

² While perhaps anecdotal, the following appears to be a good measure of the state of our knowledge about the 'pervasiveness' of polymorphism. In assigning a research project to a graduate student, a research advisor assumes a certain risk that the project will not succeed. One could imagine as a perfectly reasonable project the assignment to prepare and characterize the polymorphic forms of a *single* compound of interest, which is, of course, the practical manifestation of all four quotations at the start of this section. Unexpected results can constitute the basis for a Ph.D. thesis, but the absence of results, that is the inability to obtain *any* polymorphs, would constitute a total failure of project. This author has yet to encounter an academic research advisor who would be prepared to take the responsibility of assigning such a research project to a Ph.D. student. That is, in spite of the hyperbole of McCrone's statement and the notoriety it has received, and the increasing importance of polymorphism in the market place, there is not sufficient confidence in its veracity to risk the career of a student on any single particular compound.

are critically discussed in
number of the team...

The work thus contains
many of the crystals to
'crystal-chemical relations'
Fig. 1.1, in which the
pages on appear the en
appropriate references
the literature. Many
Groth recorded those
the original literature
consulted to check for
as for the source of ph

A second rich collection
materials is the com
references to primary
atmospheric pressure
pressures. A typical en
melting points, temper
and literature reference
by empirical formula v

A third compilation
Kuhnert-Brandstätter (1
hot stage studies of ph
materials are arranged
with azobenzene and
ing behaviour and ide
microscopic determina

das Diphe

in der Tat zeigen nur
graphischer Beziehung
nahe übereinstimme
gesättigte Verbindun
Modification, deren
wässriger Acetonlös
mit Krystallen der sta
die Umwandlung bei
kehrte (Monotropie);
Unterkühlen der Sch