



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Jose Luis Dangond
Gina Caceres
Isabella Herrera
Zaira Rayo

Medellín

Maria Clara Múnera

Re: Expediente N°. 10-153.710

Solicitud de Patente de Invención titulada: “SAL FUMARATO DE 4-(3-CLORO-2-
FLUOROANILINO)-7-METOXI-6-{{1-(N-METILCARBAMOILMETIL)
PIPERIDIN-4-IL}OXI}QUINAZOLINA”

Solicitante: ASTRAZENECA AB

Nuestra Ref: P2010/000172

RESPUESTA AL OFICIO No. 22124, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 449

DE FECHA 11 DE DICIEMBRE DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud, del que se han eliminado las Reivindicaciones originales 3, 10 y 26 a 32.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, y, por el contrario, corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora sugiere modificar el título de la solicitud.

b- Atendiendo la amable sugerencia de la Examinadora, se modifica el título de la solicitud por el siguiente:

“SAL DIFUMARATO DE 4-(3-CLORO-2-FLUOROANILINO)-7-METOXI-6-{{1-(N-METILCARBAMOILMETIL)-PIPERIDIN-4-IL}OXI}QUINAZOLINA”

3. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 1 a 10 no tienen el preámbulo ni la parte característica del objeto que se reclama, que lo distinga de lo ya conocido. Adicionalmente, la Examinadora indica que las Reivindicaciones 2 y 3 no definen la estructura cristalina por su patrón de difracción de rayos X y que la Reivindicación 10 no es clara porque se refiere a la figura 4.

b- En primer lugar, llamo la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, del cual se eliminaron las Reivindicaciones originales 3 y 10.

En cuanto a la Reivindicación 2, es preciso resaltar que ésta se refiere a cualquier forma cristalina de la sal Difumarato del compuesto (I) de la invención. Es decir, es derecho del solicitante reclamar protección para cualquier modalidad de la invención que incluya la sal novedosa e inventiva de la Reivindicación 1, por lo tanto, la manera como se encuentra redactada la Reivindicación 2 es la más apropiada para definir la materia reclamada que corresponde a la especificación de la sal de la invención en forma cristalina.

En este sentido, también vale la pena aclarar que la caracterización de las formas cristalinas de la sal novedosa e inventiva de la presente invención, no pueden de manera alguna considerarse insuficientes, pues la finalidad de la especificación de características particulares en las reivindicaciones es diferenciar el objeto reclamado de aquellos más cercanos en el arte previo. En el presente caso, la sal de la invención (difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina), ha sido considerada novedosa por la Examinadora, por lo que cualquiera de sus formas sólidas, (caracterizadas o no) hacen parte de la protección general que la patente brinda.

Es irrelevante la caracterización (o el grado de especificación mediante picos de difracción de Rayos X (XRD), por ejemplo), pues cualquiera de dichas formas es también novedosa *per se*, y por naturaleza, incomparables con cualquier materia existente en el arte previo. Ahora bien, el sentido de incluir reivindicaciones que reclaman formas cristalinas definidas por algunos picos de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

su patrón de XRD (1, 3, 5 o 10 picos) es facilitar el reconocimiento y litigio de una potencial infracción por un producto que contenga una forma cristalina del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina; de cualquier manera, en el presente caso, tal presunto producto infractor incuestionablemente infringiría también las Reivindicaciones 1 y 2 (que ni siquiera contienen picos de difracción de XRD) y las Reivindicaciones 1 a 9 con las que coincide su propio perfil XRD.

Así las cosas, las formas cristalinas aquí reclamadas, particularmente la formas A de la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina, se encuentra caracterizada de manera adecuada en el nuevo pliego reivindicatorio, definiendo de manera clara e inequívoca el alcance de la invención.

4. a- La Examinadora señala que las patentes WO2005028469 (D1) y ES2248618 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga derivados de quinazolina, entre ellos el 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(n-metilcarbamoilmetil) piperidin-4-il}oxi}quinazolina (compuesto A) de la presente solicitud. Adicionalmente, la Examinadora indica que D2 divulga un compuesto inhibidor de la proteína serina, en donde dicho compuesto puede estar en la forma de la sal Difumarato y formas cristalinas de la misma.

La Examinadora indica que la diferencia entre la invención y D1 consiste en que no se mencionan las sales fumarato, y con respecto a D2, que no se menciona el compuesto A. La Examinadora concluye que es obvio para la persona medianamente versada en la materia referirse a las enseñanzas de D2 para mejorar las propiedades farmacocinéticas del compuesto divulgado en D1.

De otra parte, la Examinadora argumenta que realizó la evaluación de nivel inventivo mediante la aplicación de la técnica Problema-solución en polimorfos establecida en la guía de la Oficina Europea de Patentes. La Examinadora señala que D1 divulga el compuesto A y sus formas polimórficas, solvatos y formas hidratadas y que sólo difiere de la presente invención en que no se especifica las formas cristalinas sal Difumarato. Para la Examinadora esta diferencia no proporciona ningún efecto técnico inesperado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas.

Adicionalmente la Examinadora señala que D1 planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del compuesto A y que D2 enseña la manera de cristalizar sales Difumarato de un compuesto. De igual manera, la Examinadora sostiene que los datos que se encuentran en el

Capítulo Descriptivo sobre los parámetros farmacocinéticos para la forma cristalina A de la sal Difumarato del compuesto A, en donde se evidencia una mejora en la solubilidad y biodisponibilidad no son inesperados ni brindan un efecto sorprendente.

La Examinadora concluye que no hay evidencia de ningún efecto mejorado y que los polimorfos son producto de las propiedades inherentes de los compuestos sólidos y corresponden a un fenómeno ampliamente conocido en el campo de la química, que cualquier experto en la técnica, usando el conocimiento común acerca del polimorfismo, es capaz de producir con propiedades diferentes. La Examinadora sostiene que la invención reclamada es obvia.

b- i) En primer lugar es importante resaltar que el arte previo citado no divulga o siquiera sugiere la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina (compuesto A).

Claramente con base en las enseñanzas de D1 y D2, la sal de la presente invención no podría haber sido derivada de manera evidente, porque sencillamente no existen sugerencias ni enseñanzas claras que guiaran a la persona medianamente versada en la materia a intentar desarrollar la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina aquí reivindicada.

Si bien D1 hace referencia al 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina, este documento no contiene referencias específicas o enseñanzas relacionadas con su sal Difumarato. Es imposible para una persona medianamente versada en la materia, con base en las enseñanzas del arte previo citado, pronosticar que una nueva sal de dicho compuesto pudiera existir, y mucho menos, llegar a predecir eventualmente las propiedades que tendría.

En cuanto a D2, es preciso resaltar que éste se refiere a sales del 1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina. En D2 se mencionan las sales haluro, fosfato o sulfato o una sal con amonio (etilamina o meglumina) como sales fisiológicamente aceptables de dicho compuesto. La mayoría de las sales allí mencionadas son sales clorhidrato. De hecho, la única sal difumarato es la del Ejemplo 48b [1 - (indol-6-carbonil-D-fenilglicinil) -4 -. (1-metilpiperidin-4-il) piperazina difumarato] pero no hay información que describa si esta sal tiene mejores, peores o las mismas propiedades fisiológicas con respecto al compuesto base.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

D2 no divulga o sugiere que la sal Difumarato del compuesto allí mencionado presente características farmacocinéticas mejoradas, y aún si lo mencionara, de ninguna manera una persona medianamente versada en la materia podría asumir que estas mejoras son extrapolables a cualquier otro compuesto, tal como el 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina de la presente solicitud.

En este punto, solicito respetuosamente que la Examinadora indique específicamente las enseñanzas del arte previo citado (D1 y D2) que necesaria e inequívocamente conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a específicamente producir la la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)- 7-metoxi -6-{{1- (N-metilcarbamoilmetil) piperidin-4-il} oxi} quinazolina, pues en concordancia con los principios establecidos en el INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de la SIC, “el examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna” (mi subrayado y negrilla).¹

En este sentido, me permito resaltar que la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina de la presente invención muestra propiedades mejoradas en comparación con el compuesto A. Como bien se especifica en la página 4 del Capítulo Descriptivo, “*El Difumarato del Compuesto (I) tiene un perfil de disolución favorable, alta solubilidad acuosa y una buena tasa de disolución intrínseca. Además, el Difumarato del Compuesto (I) exhibe propiedades favorables en estado sólido, por ejemplo alta cristalinidad, baja higroscopicidad y/o propiedades térmicas favorables, tal como un alto punto de fusión*”.

¿Qué enseñanzas del arte previo citado (D1 y D2) conduciría a la persona medianamente versada en la materia a esperar que específicamente la sal Difumarato de la presente invención, proporcionaría estas propiedades mejoradas? En este sentido, me permito citar una vez más el Instructivo de la SIC, según el cual, “el examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica”². Contrario a los principios establecidos por la SIC, la Examinadora simplemente argumenta que la persona medianamente versada en la materia, a partir de D1 y D2, se daría cuenta que “el Compuesto A puede presentarse en forma de difumarato, para lograr que tenga mejores

¹ INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. 2.13.5 Examen de nivel inventivo. (http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/P102-106.pdf)

² Idem.

propiedades farmacocinéticas, es decir, mejor solubilidad”, sin sustentar de manera alguna tales afirmaciones.

De lo anterior, es inevitable que asalte la duda de a partir de qué enseñanzas del arte previo puede la Examinadora establecer que en particular, la sal difumarato del compuesto de interés proporcionaría características ventajosas de solubilidad. Es más, me permito preguntar respetuosamente a la Examinadora si ¿todas las sales difumarato de todos los compuestos químicos, siempre proporcionan una solubilidad superior que otras sales? De otra forma, ¿cómo podría entonces afirmarse que obviamente, la sal difumarato de la presente invención produciría los resultados de solubilidad obtenidos? Solicito respetuosamente que la Examinadora responda los anteriores cuestionamientos.

Adicionalmente, la Examinadora parece desconocer el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.³

Finalmente, con respecto a la forma cristalina A de las Reivindicaciones 3 a 9, es preciso resaltar que en tanto la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina es novedosa e inventiva sobre el arte previo, indudablemente cualquiera de sus formas o modalidades en las que se encuentre dicha sal, por naturaleza son también novedosas e inventivas. En definitiva, a la luz de las enseñanzas del arte previo citado, es claro que las formas cristalinas de la presente invención **no** podrían haber sido derivadas de manera evidente, porque sencillamente no existen sugerencias ni enseñanzas claras, que guiaran a la persona medianamente versada en la materia a intentar desarrollar específicamente la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metil carbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina ni sus formas cristalinas, y menos aún que indicaran que éstas pudieran siquiera existir.

En cuanto al proceso de obtención de la Forma A de la sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metil carbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina, si bien no hubo un pronunciamiento por parte de la Examinadora en el examen de fondo, es preciso resaltar, que dado el hecho que el producto obtenido mediante dicho proceso es novedoso e inventivo, el proceso “per se” también es novedoso, pues implica la sal difumarato nunca antes descrita (paso final), e inventivo (no se deriva de manera evidente del estado de la técnica).

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.

Indudablemente, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de mejoras de productos farmacéuticos, que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas nuevas e inesperadas, y que se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Despacho no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica.

En particular, en relación con la presente invención, como se muestra en la Tabla 6 de la Descripción, las velocidades de disolución intrínsecas del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de Forma A y el Compuesto (I) se ensayaron en diferentes soluciones buffer. La Forma A de la sal Difumarato presentó una velocidad de disolución intrínseca significativamente mayor que el Compuesto A en un buffer de fosfato de pH 6,5.

A su vez, la Tabla 8 muestra que la concentración plasmática y la biodisponibilidad máxima (C_{max}) de la Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, son significativamente mejores que los obtenidos para el compuesto A, (113% en comparación con el 64% de biodisponibilidad), como se determina en una prueba t ($n = 4$) con un nivel de confianza del 95%.

Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de sales y cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto A de D1, pues solamente con la invención de la presente solicitud, es decir con la sal Difumarato del Compuesto A, se logró la obtención de la sal y sus formas cristalinas, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo.

ii) Las conclusiones a las que llega la Examinadora son derivadas de un análisis en retrospectiva, como se desprende de lo siguiente:

“La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer sales difumarato del compuesto A con la actividad deseada puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 el compuesto A puede presentarse en forma de difumarato para lograr que tenga mejores propiedades farmacocinéticas...”⁴ (subrayado y negrilla fuera de texto).

⁴ Oficio No. 22124, notificado por fijación en lista No. 449 del 11 de diciembre de 2012, página 4, tercer párrafo.

De nuevo, no se entiende en qué aparte de D1 o de D2 se sugiere específicamente que el Compuesto A deba producirse como sal Difumarato, es decir, el Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi} quinazolina.

Continúa la Examinadora con lo siguiente:

“Los datos que se encuentran en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para la forma cristalina A de la sal difumarato del compuesto A en donde se evidencia una mejora en la solubilidad y biodisponibilidad del compuesto no son inesperados y no brindan un efecto sorprendente a dicho compuesto y no afectan su actividad farmacológica”⁵ (subrayado y negrilla fuera de texto).

Es preocupante que la posición de la SIC pretenda desvirtuar de manera subjetiva los resultados sorprendentes e inesperados de la forma cristalina A de la sal del Compuesto A de la presente invención, argumentando que no se afecta su actividad farmacológica. De hecho, si este criterio se aplicara en la evaluación de todas las solicitudes de patente de nuevos compuestos, ninguno sería patentable, pues la mayoría de los mecanismos bioquímicos que derivan en una acción farmacológica, son ampliamente conocidos. A partir de las anteriores conclusiones, uno podría preguntarse, si la evidencia de una mejora en la solubilidad y biodisponibilidad de un nuevo compuesto no es sorprendente, entonces ¿qué considera la Examinadora un efecto técnico sorprendente? si de hecho, ni siquiera se conocía la sal Difumarato del compuesto A, ni sus formas cristalinas, es decir, el problema técnico se encontraba sin solución hasta la presente invención.

De los anteriores párrafos, es claro que no solo la Examinadora malinterpreta las enseñanzas del arte previo, sino que se evidencia claramente un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, sin ubicarse en el tiempo y el momento en que la presente invención fue desarrollada.

Contrario a las apreciaciones de la Examinadora, las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, de tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede esperar o predecir razonablemente, los efectos de los compuestos recientemente diseñados. Teniendo en cuenta lo anterior, al evaluar el nivel inventivo de una invención, y con el fin de alcanzar una conclusión de no obviedad adecuada, debe retrocederse en

⁵ Oficio No. 22124, notificado por fijación en lista No. 449 del 11 de diciembre de 2012, página 5, décimoprimer párrafo.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

el tiempo al momento en que la invención era desconocida, y específicamente evaluar las **motivaciones del arte previo** que hubieran conducido inequívocamente a la invención reclamada.

En el presente caso, nada en D1 y D2, solos o en combinación, guían inequívocamente, y mucho menos motivan, a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar una sal Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi} quinazolina, ni mucho menos la forma cristalina A de dicha sal. El arte previo tampoco permite predecir los sorprendentes resultados de solubilidad y biodisponibilidad mencionados en la Descripción, por lo que indudablemente, la presente invención reviste nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295
/JJJ

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo por valor de \$390.000 (13 Reivindicaciones adicionales)

70

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina.
2. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina cristalino.
3. Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta 26.4°.
4. Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta 26.4°, 14.9 ó 7.1°.
5. Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° ó 7.1°.
6. Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta 26.4°, 14.9° y 7.1°.
7. Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° y 7.1°.
8. Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta 26.4°, 24.0°, 23.0°, 21.2°, 17.3°, 15.4°, 14.9°, 13.0°, 12.4° y 7.1°.

9. Forma A del Difumarato de 4 (3 cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un punto de fusión de alrededor de 210°C.

10. Un proceso para la preparación de la Forma A del Difumarato de 4 (3 cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina que comprende:

i) Reaccionar 4 (3 cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina con una cantidad suficiente de ácido fumárico para formar la sal de Difumarato;

ii) Cristalizar el Difumarato de 4 (3 cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina; y

iii) Aislar la Forma A del Difumarato de 4 (3 cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina.

11. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10 donde el paso i) del proceso es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol.

12. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 11 donde la relación en volumen de isopropanol a metanol es de alrededor de 3,4:1 a alrededor de 1,0:1.

13. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10 donde el paso i) del proceso es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol.

14. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 13 donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es desde alrededor de 5,1:1 a alrededor de 1,9:1.

15. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10 donde el paso i) del proceso es llevado a cabo en agua.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 15 donde la 4 (3 cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il}oxi}quinazolina es reaccionada con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico.

17. Un proceso para la preparación de la Forma A del Difumarato de 4 (3 cloro 2 fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina que comprende:

i) Reaccionar una solución o suspensión de 4 (3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina en acetato de etilo con al menos 1.725 equivalentes molares de ácido fumárico en isopropanol,

donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es adecuada desde alrededor de 5:1 a 1:1, por ejemplo de alrededor de 5,1:1 a 1,9:1 y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C;

ii) Enfriar la mezcla de reacción del paso i) a alrededor de 20°C y mantener la mezcla a esta temperatura para efectuar la cristalización de la Forma A del Difumarato de 4 (3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina; y

iii) Aislar la Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.

18. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 17 donde la 4 (3 cloro 2 fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina es reaccionada con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico.

19. Un proceso para la preparación de la Forma A del Difumarato de 4 (3 cloro 2 fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina que comprende los siguientes pasos:

i) Reaccionar una solución o suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina en agua con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico, donde la reacción es llevada a cabo a alrededor de 85°C;

ii) Enfriar la mezcla de reacción del paso i) a alrededor de 60°C; y

iii) aislar la Forma A del Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.

13

20. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 19 donde en el paso ii) la mezcla de reacción es enfriada a una tasa de alrededor de 1°C por minuto.

21. Una composición farmacéutica que comprende Difumarato de 4 (3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi} quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica la cual es una tableta que comprende:

- Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9;
- lactosa;
- celulosa microcristalina;
- crospovidona;
- polividona;
- estearato de magnesio;

y donde la tableta está opcionalmente recubierta con un recubrimiento, dicho recubrimiento contiene opcionalmente uno o más agentes colorantes y/o protectores de la luz.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 22, donde el Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina es la Forma A del Difumarato de 4 (3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi} quinazolina.

14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0036771

Bogotá D.C., Abril 18 de 2013 - 16:40:03

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197789115	18/04/2013	6.386.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00
			=====	

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-153710- -00008-0000

Fecha: 2013-04-22 16:28:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 18 de 2013 - 16:40:06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0036772

Bogotá D.C., Abril 18 de 2013 - 16:40:03

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197789115	18/04/2013	6.386.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-153710- -00008-0000

Fecha: 2013-04-22 16:28:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 18 de 2013 - 16:40:06

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0036773

Bogotá D.C., Abril 18 de 2013 - 16:40:03

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197789115	18/04/2013	6.386.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
2	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
					\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-153710- -00008-0000
Fecha: 2013-04-22 16:28:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 18 de 2013 - 16:40:06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0028417
		Bogotá D.C., Marzo 21 de 2013 - 13:28:23

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181981785	21/03/2013	16.665.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
7 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	210.000.00
				\$210.000.00
=====				

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
**
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-153710- -00008-0000
Fecha: 2013-04-22 16:28:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17