

OLARTEMOURI

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-153710- -00011-0000

Fecha: 2013-07-11 11:56:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 20

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 10-153.710

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

Solicitante: ASTRAZENECA AB

Nuestra Ref.: P2010/000172

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente negada contiene un capítulo reivindicatorio con 23 reivindicaciones (capítulo reivindicatorio radicado el 22 de abril de 2013, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 11 de diciembre de 2012). Según la Resolución No. 323000, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. La SIC insiste en que las patentes WO2005/028469 (D1) y ES2248618 (D2), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 3.

a- i) En la Resolución aquí recurrida, la SIC señala lo siguiente respecto a D1:

“D1 divulga derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la fabricación de un medicamento para ser utilizado como un agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores los cuales son sensibles a la inhibición de las quinasas de tirosina de los receptores de EGB y erbB. Entre los que se encuentra el compuesto A de la presente solicitud”¹

“D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan: el compuesto de fórmula I (Compuesto A) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (D1=Resumen; págs. 7, 8, 14, 23; Ejemplos;)”²

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en que dicha anterioridad no especifica las sales difumarato”³

“El documento D1 divulga el compuesto 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{[1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (Compuesto A) (Ej. 1) y sus formas polimórficas, solvatos y formas hidratadas, además, su actividad como inhibidor de tirosina quinasa”⁴

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3, y el compuesto del documento D1 consiste en que es una forma cristalina A de la sal difumarato del compuesto A”⁵

ii) La SIC se equivoca en sus conclusiones respecto a la materia divulgada en D1.

¹ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 2, cuarto párrafo.

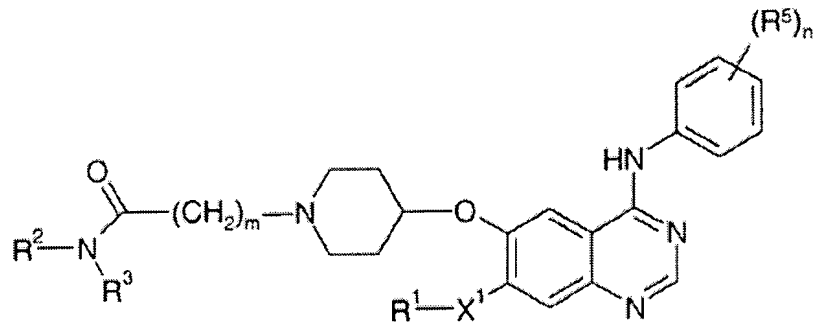
² Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 3, tercer párrafo.

³ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 3, cuarto párrafo.

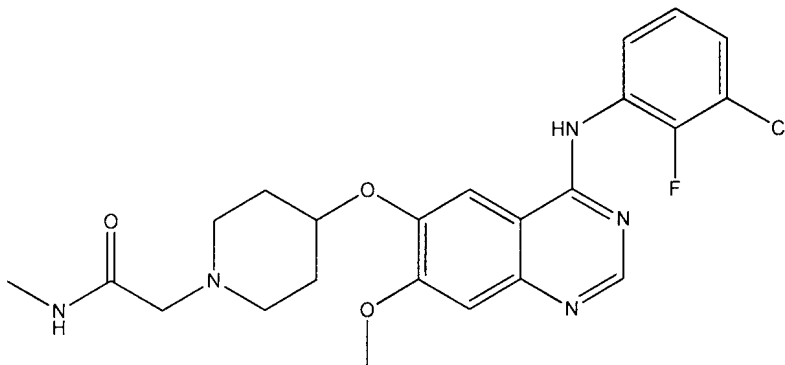
⁴ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 5, cuarto párrafo.

⁵ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 5, sexto párrafo.

D1 divulga compuestos de Fórmula (I), que presentan la siguiente fórmula estructural:



Dentro del Capítulo Descriptivo de D1 se ilustran 12 Ejemplos de compuestos específicos, uno de los cuales es el Compuesto A (4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina), particularmente, el Ejemplo 1:



En particular, los apartes señalados por la SIC como relevantes de D1, mencionan lo siguiente:

- Páginas 7 y 8 de D1: muestran qué compuestos **no** se pretenden reclamar o **no** hacen parte del interés de los inventores;
- Página 14 de D1: particularmente, ésta página menciona que “The applicant have surprisingly found that quinazoline derivatives ahving substituents (for example halogen substituents) at 2- and 3-positions [...] on the benzene ring [...] produces compounds with enhanced activity in that the compounds have an increased potency against erbB2 and/or EGFR (particularly erbB2) receptor tyrosine kinases in cellular assays”, es decir, la página 14 simplemente versa sobre la actividad de los compuestos allí divulgados;
- Página 23 de D1: menciona el nombre de 13 compuestos particulares entre los que se encuentra mencionado el compuesto 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Es decir, D1 divulga de manera general compuestos de Fórmula general (I), en los cuales se muestran 12 Ejemplos, y particularmente, en la página 58, el Ejemplo 1, corresponde al método de producción de la base libre del Compuesto A. Sin embargo, y contrario a lo señalado por el Despacho, D1 **no** divulga ni enseña específicamente la sal difumarato de dicho compuesto, como tampoco *“sus formas polimórficas, solvatos y formas hidratadas, además, su actividad como inhibidor de tirosina quinasa”* como erróneamente lo señala la SIC.

De hecho, no existe sección o mención alguna en D1 respecto a las formas polimórficas del compuesto A, así como tampoco respecto a sales particulares del mismo. Es decir, D1 simplemente divulga el Compuesto A, así como otros 11 compuestos, sin dar motivación o guía específica que lleve a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar posteriormente otras formas particulares del Compuesto A.

Vale la pena preguntarse, a la luz de las conclusiones del Despacho respecto a D1 ¿por qué una persona medianamente versada en la materia a partir de la amplia divulgación de D1 habría preferido desarrollar específicamente la sal difumarato y su forma cristalina del compuesto A sobre los otros 11 compuestos ejemplificados, si no existe información más particular y detallada sobre éste compuesto que sobre los 11 compuestos restantes? ¿Cómo la persona medianamente versada en la materia podría prever a partir de D1 que la sal difumarato del compuesto A y su forma cristalina A podría presentar mejor biodisponibilidad? Y ¿por qué la persona medianamente versada en la materia no habría preferido los 11 compuestos restantes? **Solicito respetuosamente al Despacho** que se respondan específicamente las dos preguntas anteriores.

Los apartes y argumentos sobre D1 que se realizan en la Resolución aquí recurrida no desvirtúan mis argumentos proporcionados en respuesta al primer y único examen, particularmente que, si bien D1 hace referencia al Compuesto A, este documento **no** contiene referencias específicas o enseñanzas relacionadas con la sal difumarato o su forma cristalina aquí reclamada. Es imposible para una persona medianamente versada en la materia, con base en las enseñanzas de D1, prever que una sal o forma cristalina particular de dicho compuesto, no divulgada ni sugerida en el arte previo, pudiera existir, y mucho menos, que las mismas presentaran las propiedades que muestran.

No se entiende el análisis de la SIC, pues una divulgación suficiente para desarrollar la presente invención no es aquella que simplemente menciona un compuesto sin dar guías o elementos

adicionales que le permitan a la persona medianamente versada en la materia preferir una sal sobre las otras miles de sales posibles o anticipar la formación de una forma cristalina.

Así, a la luz de las enseñanzas de D1, es claro que la sal, los hidratos y las formas polimórficas 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 del compuesto A y su forma cristalina, **y menos aún que indicaran que las formas de la presente invención pudieran siquiera existir.**

Es decir, aunque D1 hace referencia al mismo compuesto de interés en la presente solicitud, dentro de otros 11 compuestos más, este documento **no** contiene referencias específicas o enseñanzas relacionadas con las sales, hidratos ni formas polimórficas aquí reclamadas. Es imposible a para una persona medianamente versada en la materia, con base en las enseñanzas de D1, **predecir que una sal y la forma cristalina de dicha sal proporcionarían la solución a un problema técnico vigente no solucionado con anterioridad en el estado de la técnica.**

A la luz de lo anterior, se puede concluir que la persona medianamente versada en la materia simplemente habría encontrado la divulgación del Compuesto A, y no de sus sales o formas cristalinas de tales sales, por lo que no existe motivación en D1 que lleve a la directa e inequívocamente a la presente invención, y mucho menos sus propiedades sorprendentes que proporcionan una solución técnica al problema de proporcionar el compuesto A (4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il}oxi}-quinazolina para administración a un paciente con **mayor biodisponibilidad.**

- b- i) En la Resolución aquí recurrida, la SIC señala lo siguiente respecto a D2:

“D2 divulga un compuesto inhibidor de la proteína serina en donde dicho compuesto puede estar en la forma de sal difumarato y formas cristalinas de la misma”⁶

“D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan: el compuesto de fórmula I (Compuesto A) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo ([...] D2= Pág. 2, líneas 50-52, 62 y 63; pág. 3, líneas 4 y 5)”⁷

⁶ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 2, quinto párrafo.

⁷ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 3, tercer párrafo.

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D2 consiste en que dicha anterioridad no menciona el compuesto A de la presente solicitud”⁸

“la utilización de sales de difumarato para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a sales de difumarato de un compuesto inhibidor de la proteína serina, además, dichas sales tienen varias formas cristalinas”⁹
(mi subrayado, mi negrilla)

“Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulgan el compuesto A (Ej. 1), así como sus sales farmacéuticamente aceptables (D1= Ej. 1; D2= Pág. 3) y formas cristalinas de sales difumarato”¹⁰

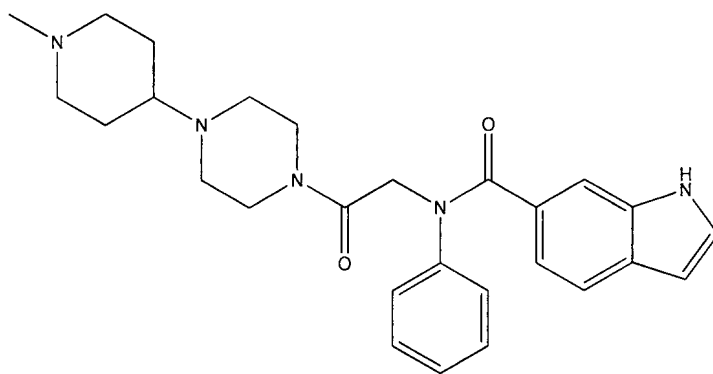
“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3, y el compuesto del documento D2, consiste en que no se menciona el compuesto A de la presente solicitud”¹¹

ii) En este punto es preciso resaltar, nuevamente, que D2 se refiere a sales del 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina, es decir, compuestos estructuralmente diferentes a la estructura del Compuesto A, el cual es activo como **inhibidor selectivo de proteína serina, factor Xa**. Particularmente, las líneas 50-52, de la página 2 de D2, citada por el Despacho muestran la **sal monoclóridato** del compuesto 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina, el cual es un **sólido amorfo**, como se enseña a continuación:

⁵⁰

También se ha preparado la sal monoclóridato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina. La sal monoclóridato inicialmente se obtuvo como un sólido amorfo. Este sólido se cicló a través de la determinación de isotermas de presión de vapor, en las que el sólido inicialmente se licuó y después se deshidrató. Se

El compuesto de D2 presenta la siguiente estructura:



⁸ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 3, quinto párrafo.

⁹ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 3, octavo párrafo.

¹⁰ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 5, tercer párrafo.

¹¹ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 5, séptimo párrafo.

De otra parte, las líneas 62 y 63 de la misma página, citadas también por el Despacho, muestran la sal difumarato del indol mostrado anteriormente.

De esta manera, considerada desde un aspecto, la invención proporciona difumarato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina.

Así como la página 3, líneas 4 y 5, mencionan la sal difumarato del indol:

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona difumarato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperizina en forma cristalina.

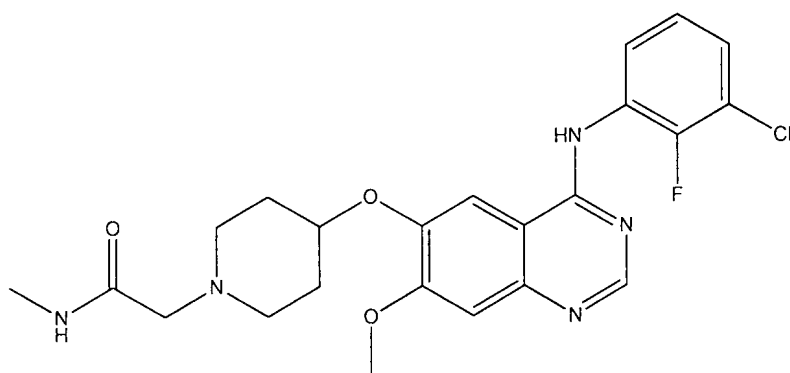
En adición a las secciones de D2 señaladas por el Examinador, en D2 se mencionan las sales haluro, fosfato o sulfato o una sal con amonio (etilamina o meglumina) como sales fisiológicamente aceptables del compuesto mostrado anteriormente. Sin embargo, y como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, **la mayoría** de las sales allí mencionadas son sales clorhidrato.

Sin embargo, luego de la revisión de D2, no fue posible encontrar información relacionada con *“**la utilización de sales de difumarato para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos**”* que para la SIC es tan clara en D2, ya que dicho documento se refiere a *“**sales de difumarato de un compuesto inhibidor de la proteína serina, además, dichas sales tienen varias formas cristalinas**”* como se citó anteriormente. No existen tales enseñanzas en D2. La SIC analiza parcializadamente la información contenida en D2, pues en dicho documento:

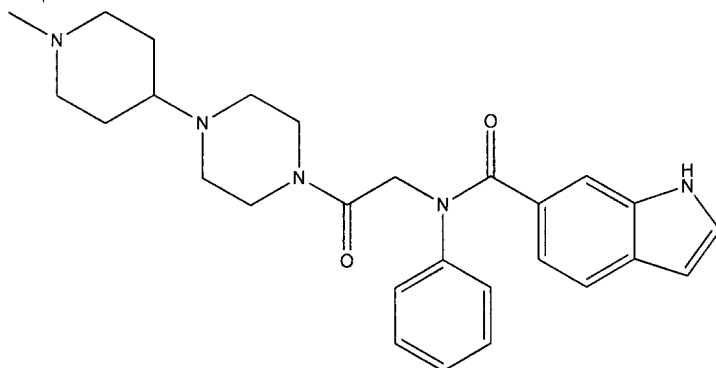
- **solo** se enseña la sal difumarato de un compuesto completamente diferente a nivel estructural del compuesto A;
- **no** existe referencia alguna a las mejoras en las propiedades farmacocinéticas que pueden presentar una sal difumarato;
- se refiere a dos formas cristalinas de la sal difumarato del compuesto allí divulgado, cuya estructura es completamente diferente al Compuesto A.

Es decir, en el análisis de D2 la SIC sólo acierta en que dicho documento divulga un compuesto útil como inhibidor de la proteína serina, y sus sales, entre las que se encuentran las sales monoclóridato, fosfato, sulfato, difumarato y sales de amonio. Conclusiones sobre D2 que contengan más información que la anterior no encuentran fundamento técnico en dicho documento y responden únicamente a la imaginación de la persona que lo analiza.

De hecho, de la simple contraposición de estructuras entre el Compuesto A y el compuesto divulgado y analizado en D2, saltan a la vista sus diferencias estructurales:



Compuesto A



Compuesto de D2

Los compuestos anteriores ni siquiera presentan el mismo núcleo (quinazolina frente a indol en D2), o incluso su patrón de sustitución. De hecho, y como es de esperarse, ni siquiera la actividad de los compuestos es similar, pues el Compuesto A es activo como inhibidor del receptor erbB2 y de EGFR de tirosin quinasas (lo que les proporciona actividad como anticancerígenos), mientras el compuesto de D2 es activo como inhibidor de la proteína serina, factor Xa, y por lo tanto, el compuesto de D2 es activo como antitrombótico.

A partir de lo anterior, vale la pena preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en la materia que tiene como objetivo desarrollar compuestos anticancerígenos que presenten mejor biodisponibilidad consideraría relevante el documento D2? Solicito respetuosamente al Despacho que se respondan específicamente las dos preguntas anteriores.

La respuesta a la anterior pregunta pareciera sencilla, pues sería: la persona medianamente versada en la materia no consideraría D2 como documento relevante en el campo técnico. De hecho, tan poco relevante es la información de D2 para la presente invención, que dicho documento no fue siquiera mencionado en el Informe de Búsqueda Internacional.

Pareciera entonces que el único propósito de citar D2 es acomodar, como si se tratara de un rompecabezas, y encontrar en el estado de la técnica un documento que mencione las sales difumarato, aunque tal documento verse sobre un compuesto completamente diferente. Sin embargo, encontrar documentos de manera arbitraria en el arte previo que versen sobre las partes

faltantes del rompecabezas armado por la SIC, así no sean siquiera relacionados, no es la función del Examinador al momento de evaluar el nivel inventivo.

Lo anterior se encuentra estipulado en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC, en cuanto a que “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).¹² De hecho, en el acápite de búsqueda de anterioridades del Instructivo, la SIC señala lo siguiente:

“El examinador debe buscar todos los documentos patente (incluyendo búsqueda de documentos equivalentes en oficinas internacionales tales como: USA y Europa) y literatura no patente relevantes, en **el campo técnico al que pertenece la invención o campos análogos** divulgados antes de la fecha de presentación, o de la fecha de prioridad, si esta ha sido reivindicada”¹³ (mi subrayado, mi negrilla)

En el presente caso, D2 no hace parte del campo técnico al que pertenece la invención ni representa un campo análogo, como lo demuestra el Informe de Búsqueda Internacional. En conclusión, y de acuerdo con las mismas directrices de la SIC, D2 ni siquiera debería tomarse como documento relevante al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente invención, pues no se refiere al mismo problema técnico, no resuelve el mismo problema técnico (proporcionar un compuesto anticancerígeno), y las enseñanzas del mismo no se refieren a un compuesto siquiera parecido al Compuesto A.

c- i) En la Resolución aquí recurrida, la SIC señala lo siguiente respecto a la combinación de D1 y D2:

*“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**, es decir,*

¹² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5 Páginas 71 a 73.

(http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

¹³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.10.1 Página 51.

(http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

mejor solubilidad y, por ende, mejor biodisponibilidad cuando se administra a un paciente”¹⁴

“existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del compuesto A y de sus sales. Además el documento D2 menciona las sales de difumarato de un compuesto y sus formas cristalinas, para mejorar las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, por lo cual les sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia que se puede utilizar este tipo de sal con los fines revelados en la presente solicitud”¹⁵

De hecho, la SIC presenta las siguientes tablas comparando las enseñanzas de D1 y D2 con las Reivindicaciones 1 y 3:

Características esenciales	D1	D2
Difumarato	Sales farmacéuticamente aceptables	Difumarato
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (compuesto A)	4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina	Compuesto inhibidor de proteína serina

Características esenciales	D1	D2
Difumarato	Sales farmacéuticamente aceptables: clorhidrato (Ej. 1)	Difumarato (Pág. 3)
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (compuesto A)	4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (Ej. 1)	Compuesto inhibidor de proteína serina (Pág. 3)
Cristal: Forma A de difumarato	Polimorfos, solvatos de los compuestos (Pág. 10)	Cristal: forma 1 y forma 2 de difumarato (Pág. 3 y 4)

ii) Teniendo en cuenta el análisis individual realizado anteriormente para cada documento, es importante en este punto citar nuevamente el Instructivo desarrollado por la SIC, particularmente cuando, en el análisis de nivel inventivo, señala:

“La invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelado en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de

¹⁴ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 3, último párrafo, página 4, primer párrafo.

¹⁵ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 6, segundo párrafo.

manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico¹⁶ (mi subrayado, mi negrilla)

Sin embargo, no se entiende cómo se aplica tal instructivo en el presente caso, pues como se ha explicado anteriormente:

- no es verdad que D1 “*ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del compuesto A y de sus sales*”, pues no existe siquiera referencia a formas cristalinas, y mucho menos formas cristalinas de sales específicas;
- D1 no enseña la sal difumarato del Compuesto A, si acaso hace referencia a “sales farmacéuticamente aceptables” de los compuestos comprendidos por la Fórmula Markush (I);
- **D2 no menciona** que las sales difumarato del compuesto derivado de indol y sus formas cristalinas mejoran las propiedades farmacocinéticas del compuesto;
- **D2 no debería ser tomado como arte previo relevante en el análisis de patentabilidad de la presente invención.**

Así, la combinación de elementos solamente responde al análisis acomodado de la SIC. De hecho, y como lo reconocen tanto el Informe de Búsqueda Internacional y la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, el documento citado por la SIC no fue incluido como relevante, y se reconoce la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2 a la luz de las propiedades favorables comparadas con la base libre divulgada en D1.

Adicionalmente, me permito citar nuevamente el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, en el que señala en la sección de polimorfos que “*Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces **la invención no es obvia**, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia tiene nivel inventivo*”¹⁷ (mi subrayado, mi negrilla) El problema es que la SIC no establece qué entiende como “indicaciones en el estado de la técnica”, pues en

¹⁶ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13. Página 69. (http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

¹⁷ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.4.7. Páginas 100 a 102. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

su criterio un documento que hace parte de otro campo técnico y que contiene información de un compuesto completamente diferente al de la presente invención, es considerada una indicación suficiente.

A pesar del criterio ambiguo, para la SIC un indicio de la existencia de nivel inventivo es “un problema técnico sin resolver antes de la invención”¹⁸ el cual no tiene en cuenta en su análisis de nivel inventivo, pues claramente la presente invención proporciona una sal y una forma cristalina en la que el Compuesto A presenta biodisponibilidad mejorada.

Los datos aportados son a todas luces evidencia del nivel inventivo de la presente invención, y se encuentran en concordancia con los lineamientos establecidos por la misma Superintendencia.

3.2. a- En el criterio de la SIC, la presente invención no demuestra efectos sorprendentes e impredecibles del arte previo, como se evidencia a continuación:

“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”¹⁹

“en ausencia de un efecto inesperado mostrado por las sales reivindicadas en relación con las del arte anterior, la solución al problema técnico parece obvia a la luz de los documentos D1 y D2”²⁰

b- Si se comprende bien el primer párrafo citado, la SIC reconoce que se evidencia una “mejora en la solubilidad y biodisponibilidad del compuesto” pero tal mejora en la solubilidad y biodisponibilidad “no son inesperados”, “no brindan un efecto sorprendente a dicho compuesto” y “no afectan su actividad farmacológica”. En este punto le solicito respetuosamente a la SIC que aclare técnicamente si el aumento de la biodisponibilidad no afecta la actividad farmacológica.

¹⁸ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.3.1 Página 74. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

¹⁹ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 5, último párrafo, página 6, primer párrafo.

²⁰ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 4, tercer párrafo.

En el entendido de cualquier persona medianamente versada en la materia, diferente a los Examinadores de la SIC, el aumento de la biodisponibilidad **SÍ** afecta la actividad farmacológica, de hecho, si la biodisponibilidad aumenta, el efecto farmacológico también.

A continuación presento la información contenida en el Capítulo Descriptivo donde se demuestra tales mejoras que la SIC reconoce, pero que para la SIC son obvias:

Ejemplo 5 (Tabla 8): Resumen de los parámetros farmacocinéticos del Compuesto (I) y la Forma A cristalina del difumarato del Compuesto A administradas oralmente, y el Compuesto (I) administrado intravenoso, en perros Beagle machos.

Parameter	Study 0383KD - Compound (I) Formulation/Route (Dose)		
	IV (20mg)	Free form ¹ (100mg)	Difumarate Form A ¹ (equivalent to 100mg free form)
C _{max} (µmol/L)	9.0 ± 1.1	14.0 ± 1.7	32.6 ± 3.6
T _{max} (h)	0.2 ± 0.0	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.3
Half-life (h)	5.3 ± 0.2	8.2 ± 0.6	16.9 ± 4.0
AUC _(0-48h) (µmol.h/L)	33.4 ± 7.7	103.9 ± 25.3	190.3 ± 46.9
Cl (ml/min/kg)	1.9 ± 0.5	-	-
Hbf (ml/min)	39	-	-
Vss (L/kg)	0.6 ± 0.1	-	-
Bioavailability (0-48h) (%)	-	63.5 ± 7.0	112.5 ± 8.1

¹dosed as direct compressed tablet;
C_{max} = Peak plasma concentration
T_{max} = Time to maximum plasma concentration.
AUC = Area under curve
Cl = Clearance
Hbf = Hepatic blood flow
Vss= Volume of distribution at steady state

Como se evidencia de la anterior tabla, cuando se administra oralmente el compuesto (I) en su forma libre (tal y como se divulga en D1), presenta una biodisponibilidad de **63.5±7.0**, y la Forma A cristalina del difumarato del Compuesto A administrada oralmente presenta una biodisponibilidad de **112.5±8.1**. Adicionalmente, se observan un incremento en la C_{max}, en el tiempo de vida media, en el AUC₍₀₋₄₈₎, así como una disminución en el T_{max}.

Es decir, y tal y como lo reconoce la Autoridad de Búsqueda Internacional en la Opinión Escrita, los datos demuestran que la Forma A cristalina del difumarato del Compuesto A presenta mejoras claras respecto a la forma libre del Compuesto A.

No se entiende cómo para la SIC los anteriores datos contundentes “no son inesperados”, “*no brindan un efecto sorprendente a dicho compuesto*” y “*no afectan su actividad farmacológica*”.

Contrario al análisis de la SIC, y de acuerdo con los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), sobre que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo, la presente invención proporciona compuestos con mejor solubilidad y biodisponibilidad lo cual es evidencia del nivel inventivo.

De mantener su posición respecto a la ausencia de efectos inesperados y sorprendentes en la composición de la invención, solicito respetuosamente a la SIC se enumeren de manera expresa los elementos divulgados y enseñados en D1 que permitirían a la persona medianamente versada en la materia prever una mejora en la biodisponibilidad del Compuesto A.

3.3. a- En el criterio de la SIC el fenómeno de producción de sales y polimorfos corresponde a una práctica rutinaria del preformulador, a pesar de que en su Instructivo se establezcan los criterios para la evaluación de patentabilidad, como demuestro a continuación:

“Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)”²¹ (mi negrilla, mi subrayado)

“la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría obligada a encontrar más polimorfos del compuesto con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas. Por lo cual las reivindicaciones 10 a 20 también carecen de nivel inventivo”²² (mi negrilla, mi subrayado)

Pero talvez la conclusión más preocupante por parte de la SIC respecto a la patentabilidad de las sales y polimorfos es la siguiente:

“el hecho de lograr una forma cristalina más soluble que la otra, no aporta un avance importante a la tecnología pues esto forma parte de la

²¹ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 6, sexto párrafo.

²² Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 7, tercer párrafo.

*rutina normal de investigación de los compuestos, en este caso, de formas cristalinas de la sal difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il}oxi}-quinazolina (compuesto A) que, como se había dicho anteriormente, el documento D1 menciona que pueden existir polimorfos de este compuesto*²³ (mi negrilla, mi subrayado)

*“es tarea habitual del investigador determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina [...] Así, las vías más usuales para mejorar condiciones de solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos es obteniendo sus sales, sus cristalies en donde los solventes empleados se selecciona en forma empírica”*²⁴ (mi negrilla, mi subrayado)

b- Todas las citas anteriores corresponden al análisis sesgado que realiza la SIC sobre la patentabilidad de los polimorfos y las sales. Asimismo, todas las citas se encuentran en contraposición con el análisis que aparenta realizar determinado en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad. Así, a pesar de que se presenten datos referentes a un mejoramiento en los parámetros fisicoquímicos de cualquier forma cristalina o sal la SIC siempre argumentará que los mismos son esperables a la luz de lo divulgado en un documento que establece enseñanzas generales.

Bajo los criterios establecidos por las anteriores citas de la SIC, ni los polimorfos ni las sales son materia no susceptible de ser patentada, pues en el análisis de nivel inventivo se seguirán citando documentos irrelevantes como D2, argumentando que la búsqueda de polimorfos y sales es una tarea rutinaria, cotidiana y obligatoria en la etapa de preformulación.

Resulta alarmante tal posición de la SIC, pues no hay un análisis real de las enseñanzas del arte previo respecto a la posibilidad de sintetizar la sal específica ni sus formas cristalinas, y muchos menos hay un análisis de los datos, que son rápidamente desvirtuados por las enseñanzas de texto de 10 años.

Contrario a lo argumentado por la SIC, y de acuerdo con lo dicho en mi respuesta al primer examen de fondo, el análisis del nivel inventivo de cualquier forma cristalina o sal no puede basarse en las divulgaciones de un libro de texto general, pues a pesar de que determine conocimientos básicos, a la luz de su divulgación, nada sería patentable.

²³ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 7, quinto párrafo.

²⁴ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 7, sexto párrafo.

En el presente caso, me permito insistir en que la sal difumarato y la Forma A cristalina de dicha sal del Compuesto A, aquí reclamadas, no podían ser motivadas a partir de la divulgación D1. De hecho, es mentira que “el documento D1 menciona que pueden existir polimorfos de este compuesto” como lo menciona la SIC en la Resolución aquí recurrida. Muchos menos D1 divulga las propiedades sorprendentes que otorgan la sal difumarato y la Forma A cristalina de dicha sal del Compuesto A, los cuales son mejor biodisponibilidad, que redundan en un beneficio para el paciente y solucionan un problema técnico, tal y como se pretende al utilizar la aproximación problema-solución de la Dra. Papathoma, por lo que reviste nivel inventivo.

3.3. a- Finalmente, me permito señalar que las Reivindicaciones 10 a 20 que corresponden a diferentes métodos, y las composiciones de las Reivindicaciones 22 y 23, negadas mediante la Resolución No. 32300 aquí recurrida, son reivindicaciones independientes.

Sin embargo, en la Resolución aquí recurrida argumenta lo siguiente respecto a la negación de las mismas:

“Las reivindicaciones 4 a 9 y 21 a 23 no presentan alguna característica adicional que haga inventiva la sal difumarato cristalina del compuesto A y sus composiciones por lo tanto tampoco se consideran inventivas”²⁵
(mi negrilla, mi subrayado)

“el documento D2 enseña la manera de cristalizar sales difumarato de un compuesto y, para lograr la purificación y obtención de sus formas cristalinas. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría obligado a encontrar más polimorfos del compuesto con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas. Por lo cual las reivindicaciones 10 a 20 también carecen de nivel inventivo”²⁶ (mi negrilla, mi subrayado)

b- Teniendo en cuenta que la Reivindicación 22 reclama:

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

- Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{1-(N-metilcarbamoylmetil) piperidin-4-il}oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9;
- lactosa;

²⁵ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 7, segundo párrafo.

²⁶ Resolución No. 32300, notificada por edicto desfijado el 04 de julio de 2013, página 7, tercer párrafo.

- 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.

Y que, por ejemplo, la Reivindicación 17 reclama un proceso en el que:

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.

Me permito señalar que en la Resolución aquí recurrida no se argumenta cómo una persona medianamente versada en la materia a partir de D1 o D2 habría podido desarrollar particularmente la forma farmacéutica reclamada de la Reivindicación 22, por ejemplo y mucho menos las etapas específicas de la Reivindicación 17.

b- Vale la pena resaltar que como es sabido, el Examinador al momento de realizar el examen de fondo de una solicitud de patente, debe realizar un análisis reivindicación por

reivindicación, pues sólo así se garantiza que el análisis de patentabilidad se realiza para todas las modalidades de la invención reclamadas²⁷.

En el presente caso, la SIC realiza un análisis reivindicación por reivindicación, ni siquiera de las reivindicaciones independientes que se encuentran en la solicitud de patente. Particularmente, las Reivindicaciones 10 a 20, 22 y 23 reclaman modalidades preferidas de la invención, con características especiales que no son analizadas por la SIC.

c- Ahora bien, es importante resaltar que el artículo 35 del Código Contencioso Administrativo señala que:

“**Artículo 35.** Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones y con base en las pruebas e informas disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria su afecta a particulares.
En la decisión se resolverán todas las cuestiones planteadas, tanto inicialmente como durante el trámite.”

Si aplicamos el artículo 35 al presente caso, es claro que el Despacho no motivó de manera suficiente la negación impuesta a las Reivindicaciones 5 y 6, pues en ninguna sección de la Resolución aquí recurrida se encuentran las razones técnicas que desvirtúan el nivel inventivo de la materia allí reivindicada. Así, la decisión tomada por el Despacho no es motivada.

d- El artículo 29²⁸ de la Constitución Política de Colombia establece el derecho al debido proceso como un derecho fundamental, que se aplica tanto a actuaciones judiciales como administrativas. La Corte Constitucional ha desarrollado una amplia jurisprudencia sobre el debido proceso administrativo, expresando lo siguiente:

“...el derecho constitucional fundamental a la garantía del debido proceso resulta aplicable a “todas las decisiones administrativas, a pesar de las reglas específicas que rigen dichas actuaciones”. De otra, en la Sentencia T-653 de 2006 definió la jurisprudencia constitucional este derecho como: “(i) el conjunto complejo de condiciones que le impone la ley a la administración, materializado en el cumplimiento de una secuencia de actos por parte de la autoridad administrativa; (ii) que guardan relación

²⁷ Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 13.1.f), Pág. 95. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

²⁸ Constitución Política de Colombia. “**Artículo 29.** *El debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas. Nadie podrá ser juzgado sino conforme a leyes preexistentes al acto que se le imputa, ante juez o tribunal competente y con observancia de la plenitud de las formas propias de cada juicio. En materia penal, la ley permisiva o favorable, aun cuando sea posterior, se aplicará de preferencia a la restrictiva o desfavorable. Toda persona se presume inocente mientras no se la haya declarado judicialmente culpable. Quien sea sindicado tiene derecho a la defensa y a la asistencia de un abogado escogido por el, o de oficio, durante la investigación y el juzgamiento; a un debido proceso público sin dilaciones injustificadas; a presentar pruebas y a controvertir las que se alleguen en su contra; a impugnar la sentencia condenatoria, y a no ser juzgado dos veces por el mismo hecho. Es nula, de pleno derecho, la prueba obtenida con violación del debido proceso.*”

directa o indirecta entre sí, y (iii) cuyo fin está previamente determinado de manera constitucional y legal. Por último, el objeto de esta garantía superior es (i) procurar el ordenado funcionamiento de la administración, (ii) la validez de sus actuaciones, y (iii) salvaguardar el derecho a la seguridad jurídica y a la defensa de los administrados”.

“De la misma manera y en estrecha articulación con lo hasta aquí mencionado, la exigencia relativa a la obligación de motivar las actuaciones administrativas se conecta con la necesidad de asegurar, de forma simultánea, la vigencia de “los principios de legalidad y de publicidad” por cuanto tal motivación hace factible ejercer “el derecho a la defensa, lo cual marca una frontera clara a fin de evitar actuaciones arbitrarias por parte de las autoridades administrativas. Por lo tanto, la motivación de los actos administrativos asegura la garantía constitucional al derecho fundamental al debido proceso”²⁹ (Negrilla y subrayado fuera del texto)

Esta interpretación de la Corte Constitucional se ve plasmada a nivel legal en el nuevo Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, que establece claramente que una de las finalidades primordiales de las autoridades administrativas es garantizar los derechos y libertades de las personas, particularmente con el deber de garantía del debido proceso. En este sentido, el artículo 3 del nuevo estatuto establece lo siguiente:

“Artículo 3º. Principios. Todas las autoridades deberán interpretar y aplicar las disposiciones que regulan las actuaciones y procedimientos administrativos a la luz de los principios consagrados en la Constitución Política, en la Parte Primera de este Código y en las leyes especiales.

“Las actuaciones administrativas se desarrollarán, especialmente, con arreglo a los principios del debido proceso, igualdad, imparcialidad, buena fe, moralidad, participación, responsabilidad, transparencia, publicidad, coordinación, eficacia, economía y celeridad.

“1. En virtud del principio del debido proceso, las actuaciones administrativas se adelantarán de conformidad con las normas de procedimiento y competencia establecidas en la Constitución y la ley, con plena garantía de los derechos de representación, defensa y contradicción.” (Negrilla y subrayado fuera del texto)

De acuerdo con lo anterior, es claro que la Superintendencia vulneró el derecho al debido proceso de mi representado al tomar una decisión insuficientemente motivada sobre las Reivindicaciones 10 a 20, 22 y 23.

La Superintendencia actuó bajo su propio arbitrio, desconociendo las garantías del solicitante e imponiéndole cargas adicionales a las previstas por ley. Por ello, solicito respetuosamente que se revoque la Resolución por la cual se denegó la patente, y en su lugar se emita un segundo examen de patentabilidad, para que mi representada pueda presentar observaciones complementarias frente a los nuevos cuestionamientos que surgieron sobre la invención.

²⁹ Corte Constitucional. Sentencia C 431 de 2010.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295