

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036968- -00007-0000

Fecha: 2013-09-05 16:37:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

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  
José Dangond  
Gina Cáceres  
Isabella Herrera  
Zaava Ravid  
Miguel F. Porras

Medellín  
María Clara Múnera  
Eddie Manotas

Re: Expediente N°. 11-036.968

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SALES DE N-[6-(CIS-2,6-DIMETIL-MORFOLIN-4-IL)-PIRIDIN-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORO-METOXI)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000053

## RESPUESTA AL OFICIO No. 7615, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 017

DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2013

(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. a- La Examinadora argumenta que el título de la solicitud debe especificar las sales que se reclaman en las reivindicaciones y no hacer mención de la actividad de dichas sales, por tal razón debe ser modificado.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

"SALES DE N-[6-(CIS-2,6-DIMETIL-MORFOLIN-4-IL)-PIRIDIN-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORO-METOXI)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA"

Vale la pena resaltar que este título fue originalmente presentado en la solicitud, tal como lo evidencia el petitorio de entrada en fase nacional de fecha 25 de marzo de 2011. Sin embargo, en

nuestro memorial radicado el 15 de julio de 2011, dando respuesta al Oficio No. 8209 notificado por fijación en lista No. 193 de fecha 20 de mayo de 2011 (Examen de Forma Art. 12), se introdujo errónea e involuntariamente en el encabezado de referencia un título que no corresponde con el verdadero título de la solicitud.

Así las cosas, con el ánimo de brindar mayor claridad al trámite de la presente solicitud, el título se modificó de acuerdo con las sugerencias de la Examinadora.

2. a- La Examinadora señala que la patente WO2007/131201 (D1) y el artículo "Pharmaceutical salts" (D2)<sup>1</sup>, afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga el compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida en forma racémica y que puede estar en forma de sales cristalinas diastereoméricas, en forma de hidratos o solvatos (párrafo [0052]).

Además, la Examinadora señala que D2 divulga los efectos químicos, biológicos y físicos que pueden obtenerse al producir las sales de un compuesto farmacéutico. Particularmente, D2 enseña que la formación de sales consiste en una reacción ácido-base con transferencia de un protón, o puede ser una reacción de neutralización y en teoría todo compuesto que exhiba características ácidas o básicas puede formar una sal.

La Examinadora argumenta que la diferencia entre la presente invención y D1 es que no se especifican las sales difosfato. A su vez, la diferencia entre D2 y la presente invención es que no se especifica el compuesto base de la presente solicitud.

La Examinadora sostiene que el efecto que confiere la diferencia es que se logran sales de difosfato que mejoran las características físicoquímicas del compuesto base, aunque dicha mejora no se puede determinar ya que la solicitud carece de información que permita establecer alguna ventaja inesperada. Además, la Examinadora sostiene que la utilización de diferentes solventes y condiciones para lograr una sal que mejore las condiciones de solubilidad y otros parámetros físicoquímicos, ya se encuentra divulgada en D2, el cual enseña que la forma salina de un fármaco imparte mejoras en la solubilidad en agua, puede ser menos tóxica o disminuir la velocidad de disolución, lo cual es de gran utilidad en la preformulación.

---

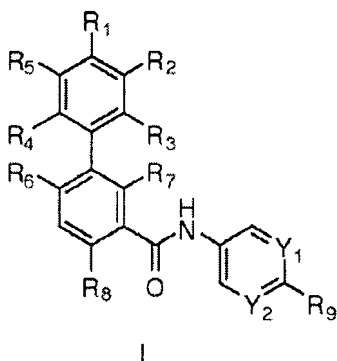
<sup>1</sup> Berge et al, "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1 – 19. 1977.

La Examinadora sostiene que la presente solicitud carece de información que permita establecer que las sales reclamadas sean inesperadamente ventajosas en relación con el compuesto de D1.

La Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, se vería motivada a mejorar o aumentar la biodisponibilidad y parámetros fisicoquímicos del fármaco de D1, derivando de manera obvia el objeto de la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre la Reivindicación 1 de la presente invención, que reclama específicamente una sal de difosfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, útil en el tratamiento de carcinoma.

Ahora bien, en cuanto a D1, me permito resaltar que este documento revela el género de compuestos de la Fórmula I:



La fórmula Markush general de D1 comprende millones de compuestos, dentro los que se incluye el compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida en su forma de base libre. Además, D1 incluye más de 100 ejemplos de algunos de los compuestos que están dentro del alcance de la Fórmula I; donde estos ejemplos describen la síntesis de al menos 153 compuestos. Únicamente el Ejemplo 95 de D1 ilustra el compuesto en su forma de base libre de la sal aquí reclamada.

Considerando lo anterior, vale la pena preguntarse ¿Qué elementos en las enseñanzas de D1 llevarían particular y directamente a la persona medianamente versada en la materia a profundizar en el análisis del compuesto del Ejemplo 95? ¿Cuáles enseñanzas en D1 llevaron a la Examinadora a concluir solamente a partir de la lectura de D1 que tal compuesto del Ejemplo 95 era relevante? Solicito respetuosamente que la Examinadora responda las anteriores preguntas.

Contrario a la opinión de la Examinadora, D1 no proporciona motivación o sugerencia alguna para seleccionar específicamente el compuesto del Ejemplo 95 y sintetizar específicamente la sal difosfato de la presente invención, de entre los 153 compuestos específicamente descritos y entre los millones contemplados por el amplio género de la Fórmula I. En este aspecto, la Examinadora no ha proporcionado ningún razonamiento que indique por qué una persona medianamente versada en la materia seleccionaría particularmente el compuesto del Ejemplo 95 incluido en la sal de la presente invención para realizar investigación adicional. D1 simplemente divulga la base libre del compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, así como sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables.

Si el anterior razonamiento aplica solo para la elección del compuesto del Ejemplo 95, es aún más relevante en la sal difosfato de dicho compuesto. Es decir, aunque no existe información en D1 que lleve a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar para análisis el compuesto del Ejemplo 95, existe menos información que la lleve a desarrollar específicamente la sal difosfato entre las millones de sales que se pueden sintetizar de un compuesto particular. Así, nada en D1 divulga o siquiera sugiere específicamente la sal difosfato de dicho compuesto.

D1 simplemente indica que los compuestos allí desarrollados pueden existir en formas de N-óxido, profármacos, derivados protegidos, isómeros individuales, mezclas de isómeros, sales farmacéuticas, solvatos e hidratos (Párrafo [0013]).

Así las cosas, D1 sólo proporciona una guía general y una generalidad de compuestos que podrían existir (i) no solvatados, (ii) hidratados, (iii) solvatados, (iv) N-óxido, (v) profármacos, (vi) derivados protegidos, (vii) isómeros, (viii) mezclas de isómeros y (ix) sales. D1 no sugiere específicamente una sal y ciertamente no proporciona ninguna de las sales específicas, tales como la sal difosfato del compuesto particular incluido en la presente invención.

De hecho, D1 establece que en el párrafo [0044] que *"Un compuesto de la invención puede prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una inorgánico farmacéuticamente aceptable o una base orgánica"* (mi traducción). Por lo tanto, de nuevo, D1 sólo proporciona enseñanzas generales sobre que (i)

cualquiera de al menos 153 compuestos allí revelados específicamente (ii) pueden formar cualquier sal, partiendo de cualquier ácido inorgánico u orgánico, las cuales (iii) pueden existir en cualquier presentación molecular (no solvatados, hidratados, solvatados, etc). En este sentido, la materia descrita en D1 comprende infinidad de modalidades de formas moleculares de los compuestos allí revelados, teniendo en cuenta que existen cientos de ácidos orgánicos e inorgánicos. De hecho, la Examinadora no ha demostrado en su análisis cómo una persona medianamente versada en la materia podría:

- (i) **seleccionar** la base libre del compuesto utilizado en esta invención a partir de millones de compuestos, y de 153 compuestos ilustrados específicamente;
- (ii) **sintetizar** específicamente la sal difosfato del compuesto elegido (Ejemplo 95), a partir de cientos de ácidos orgánicos e inorgánicos, comercialmente disponibles.

Es decir, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1, **no** habría encontrado sugerencia o motivación alguna que lo condujeran a desarrollar y producir específicamente la sal difosfato del compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, dado que las enseñanzas de D1 están orientadas exclusivamente a la síntesis de compuestos bases de Fórmula I, como ya se explicó anteriormente. De hecho, la Examinadora no ha proporcionado ninguna referencia publicada antes de la fecha de prioridad del presente caso que enseñe o sugiera específicamente la sal difosfato del compuesto de la presente invención.

ii) Ante la ausencia de información que lleve a la persona medianamente versada en la materia a elegir específicamente la sal difosfato, la Examinadora cita el documento D2, un documento de 1977 (más 30 años antes de la fecha de prioridad de la presente invención), el cual, aunque hace parte del arte previo, es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela aspectos genéricos sobre las sales de uso farmacéutico (válidas hace más de 30 años), no divulga ni mucho menos sugiere específicamente la sal difosfato en general de cualquier compuesto, y mucho menos la del compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio.

Así, D2 sencillamente es un artículo que hace énfasis en las comparaciones entre las propiedades de las diferentes formas salinas de un mismo compuesto. Sin embargo, aunque la Examinadora

# OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

le da importancia a ciertos aspectos revelados en D2, decide ignorar otros que son también relevantes. En particular, D2 enseña lo siguiente en la primera página:

*“Choosing the appropriate salt, however, can be a very difficult task, since each salt imparts unique properties to the parent compound.”*

“escoger la sal apropiada puede ser una tarea muy difícil y complicada, dado que cada sal imparte propiedades únicas y particulares al compuesto” (Mi traducción, mi énfasis)

D2 también enseña lo siguiente, en la columna izquierda de la primera página:

“Unfortunately, there is no reliable way of predicting the influence of a particular salt species on the behavior of the parent compound. Furthermore, even after many salts of the same basic agent have been prepared, no efficient screening techniques exist to facilitate selection of the salt most likely to exhibit the desired pharmacokinetic, solubility and formulation profiles”

“Desafortunadamente no existe una vía o camino confiable que permita predecir la influencia o el efecto de una sal en particular en el comportamiento del compuesto base. Además, incluso luego de que se han preparado muchas sales del mismo agente básico, no existe una técnica de prueba eficiente para facilitar la selección de la sal que más probablemente exhiba los perfiles farmacocinéticos, de solubilidad y formulación deseados” (mi traducción, mi énfasis, mi negrilla).

No se entiende cómo la Examinadora hace caso omiso de los anteriores argumentos que se encuentran en D2, que desvirtúan completamente su posición, pues claramente enseñan que la producción de sales no solo no es tarea fácil, sino que no existe manera de predecir los resultados de la sal producida.

Así, y contrario a los argumentos sin fundamento técnico de la Examinadora, la sal reclamada en la presente solicitud es un producto nuevo e inventivo, y no corresponden a una propiedad inherente del compuesto divulgado en el arte previo. Sin duda alguna, y como lo dice D2, las técnicas analíticas no están en capacidad de predecir si dichas sales se pueden obtener o no, y en

caso que sí, dichas técnicas tampoco estarían en capacidad de predecir si estas sales son susceptibles de ser sintetizadas, estables y mucho menos de predecir sus propiedades fisicoquímicas, farmacotécnicas, farmacológicas y mucho menos biológicas.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, pareciera que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente proviene únicamente del interés de encontrar un documento que enseñe parcialmente un elemento reclamado en la invención que no está contenido en D1, como si se tratara de armar un rompecabezas. En adición a lo anterior, citar tal tipo de documentos resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre hará obvia toda invención.

De nuevo, y contrario al análisis de la Examinadora, nada en D2 enseña o divulga una sal difosfato del compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, ni mucho menos proporciona motivación o sugerencia alguna que pudiera conducir a la persona medianamente versada en la materia a su síntesis, con la expectativa de éxito sobre sus propiedades ventajosas.

Es decir, D1 ni D2, solos o combinados, no proporcionan motivación o sugerencia alguna que puedan conducir a la persona medianamente versada en la materia a obtener **exclusivamente** dicha sal, ni mucho menos que le permitieran predecir sus efectos sorprendentes e inesperados.

iii) En adición a lo anterior, y teniendo en cuenta que la Examinadora en repetidas ocasiones menciona que “la solicitud carece de información que permita establecer alguna ventaja inesperada”<sup>2</sup> o “la solicitud carece de información que permita establecer que las sales obtenidas sean inesperadamente ventajosas en relación el compuesto del documento D1”<sup>3</sup>, me permito llamar su atención sobre el Ejemplo 8 en el Capítulo Descriptivo.

En dicho Ejemplo 8 se preparó una formulación en suspensión que contiene el compuesto la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida en su forma libre (como se enseña en D1) y la sal de difosfato aquí reclamada a una tasa de 3 mpk y 2.1 mpk, respectivamente, obteniéndose los siguientes resultados:

<sup>2</sup> Primer Examen de Fondo, Oficio No. 7615, notificado por Fijación en Lista No. 017 de fecha 30 de abril de 2013, página 3, sexto párrafo.

<sup>3</sup> Ibídem, octavo párrafo.

Tabla 5

| Parámetro farmacocinético                 | 2.1 mg/kg, dosis oral en suspensión |      | 3.0 mg/kg, dosis oral en suspensión |      | 3 mg/kg, intravenoso** |     |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|------|------------------------|-----|
|                                           | Sal de difosfato                    |      | Base Libre                          |      | Base Libre             |     |
|                                           | Prom.                               | SD   | Prom.                               | SD   | Prom.                  | SD  |
| AUC <sub>última</sub> (nM*h)              | 5747                                | 1395 | 510                                 | 153  | 17500                  | n=2 |
| AUC <sub>última</sub> /dosis (nM*h)/mg/kg | 2737                                | 664  | 170                                 | 51   | 5830                   | n=2 |
| AUC <sub>inf</sub> (nM*h)                 | 5917                                | 1451 | 512                                 | 140  | 17500                  | n=2 |
| AUC <sub>inf</sub> /dosis (nM*h)/mg/kg    | 2818                                | 691  | 171                                 | 46.7 | 5840                   | n=2 |
| C <sub>0</sub> /C <sub>max</sub> (nM)     | 947                                 | 167  | 237                                 | 76.3 | 6108                   | n=2 |
| C <sub>max</sub> /dosis (nM/mg/kg)        | 451                                 | 79.3 | 78.9                                | 25.4 |                        |     |
| T <sub>max</sub> (h)                      | 2.00                                | 0.00 | 0.500                               | 0.00 |                        |     |
| %F                                        | 48%                                 |      | 3%                                  |      |                        |     |

Como se desprende de la anterior Tabla, es evidente que la sal difosfato proporcionó un gran aumento en la exposición (**aumento de 16 veces**). A la luz de los anteriores datos, vale la pena preguntarse ¿cómo a partir de D1 e incluso D2 una persona medianamente versada en la materia podría esperar con alguna expectativa de éxito un aumento de 16 veces en la exposición? De continuar con los argumentos resaltados anteriormente, solicito respetuosamente que la Examinador indique específicamente a partir de qué elementos de D1 e incluso D2 la persona medianamente versada en la materia podría esperar tal aumento de 16 veces en la exposición.

Teniendo en cuenta el análisis de lo divulgado en D1 y en D2, se puede concluir sin lugar a dudas, no solo que la presente invención contiene información técnica que permite establecer una ventaja derivada de la sal difosfato aquí reclamada en comparación directamente con la base libre divulgada en D1, sino que dicha ventaja (aumento de 16 veces en la exposición, no se encuentra sugerido ni motivado por las enseñanzas de D1 y muchos menos de D2).

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos<sup>4</sup>. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable

<sup>4</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo<sup>5</sup>. Por tal razón, nada en el arte previo citado por al Examinadora sugiere ni enseña la sal difosfato aquí reclamada, ni mucho menos sus propiedades ventajosas sobre los compuestos de D1.

Por último, es importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que la sal difosfato del compuesto N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a la sal de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en el arte previo una invitación para probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia de sales que pudieran presentar propiedades mejoradas. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, nada en el arte previo citado por la Examinadora proporciona motivación alguna para desarrollar y sintetizar la sal difosfato tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos prever con alguna expectativa de éxito que dicha sal presentara las propiedades inesperadas y sorprendentes ilustradas anteriormente.

3. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos

<sup>5</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

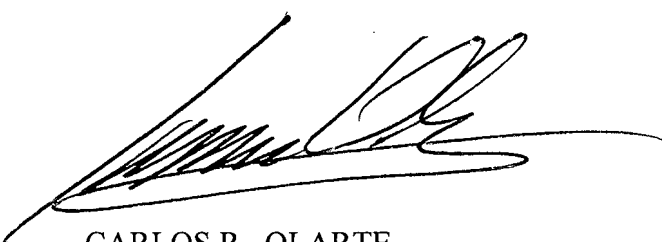
**OLARTEMOURE**  
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

(US 8063043), Europa (EP2342198), Japón (JP 4897938), Corea (KR 4897938), Australia (AU 2009293444), México (MX 2009293444) y Canadá (CA 2009293444).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dicha concesión sugiere el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

4. 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