

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177215- -00008-0000

Fecha: 2013-12-05 16:51:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

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 Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 11-177.215

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ÁCIDO TRANS-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL]METIL] (2-METIL-2H-TETRAZOL-5-IL)AMINO]-2,3,4,5-TETRAHIDRO-7,9-DIMETIL-1H-1-BENZAZEPIN-1-IL]METIL]-CICLOHEXAN CARBOXÍLICO ACTIVO COMO INHIBIDOR DE CETP"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref: P2011/000209

RESPUESTA AL OFICIO No. 13427, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030

DE FECHA 30 DE JULIO 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. 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 el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en las Reivindicaciones 1 a 4, y las Reivindicaciones 10 a 15 (antiguas Reivindicaciones 8 a 13, respectivamente) el término "composición" fue retirado del preámbulo, de tal forma que ahora se reclama específicamente un compuesto;
- se introduce la nueva Reivindicación 5, la cual encuentra soporte en el alcance de la

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Reivindicación 1;

- la nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 14;
- en las nuevas Reivindicaciones 7 y 8 (antiguas Reivindicaciones 5 y 6, respectivamente) se especificó un porcentaje del 80% del compuesto principal, que encuentra soporte en la página 7, líneas 17 a 24, del Capítulo Descriptivo;
- en la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 7) se especificó un porcentaje del 95% del compuesto reclamado, que encuentra soporte en la página 7, líneas 17 a 24, del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 16 corresponde a la antigua Reivindicación 15;
- se eliminaron las Reivindicaciones 16, y 18 a 25.

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.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 18-21 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 18-21 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“ÁCIDO TRANS-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-BIS(TRIFLUOROMETIL)FENIL]METIL] (2-METIL-2H-TETRAZOL-5-IL)AMINO]-2,3,4,5-TETRAHIDRO-7,9-DIMETIL-1H-1-BENZAZEPIN-1-IL]METIL]-CICLOHEXANCARBOXÍLICO ACTIVO COMO INHIBIDOR DE CETP”

4. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por los siguientes motivos:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- el encabezado de las Reivindicaciones 1 a 13 hacen referencia a una composición, pero reclaman compuestos;
- las Reivindicaciones 5 a 7 repiten innecesariamente elementos definidos en la Reivindicación 5. De igual manera sucede con las Reivindicaciones 15 a 17;
- las Reivindicaciones 22 a 24 definen a R en términos funcionales, por lo que se sugiere restringir tales definiciones a una generalización razonable, sustentados por la Descripción (terc—butil, bencil y metil);
- las Reivindicaciones 15 a 17 definen una composición farmacéutica que no se encuentra en el Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, las composiciones deben incluir la totalidad de sus ingredientes y sus proporciones;
- las Reivindicaciones 3 a 7 y 10 a 13 reclaman polimorfos mediante datos de difracción de rayos X que no incluyen al menos 20 picos ni análisis técnico de TGA, DTA y DSC.

El Examinador sugiere realizar todas las correcciones y aclaraciones necesarias.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, en las Reivindicaciones 1 a 4 fue retirado el término “composición” del preámbulo, de tal forma que ahora se reclama específicamente un compuesto. De la misma forma, en el preámbulo de las nuevas Reivindicaciones 10 a 15 (antiguas Reivindicaciones 8 a 13, respectivamente), se sustituyó la expresión “Una composición” por “Un compuesto”. En adición a lo anterior, considero superadas las objeciones respecto a las Reivindicaciones 16 y 22 a 24, en tanto éstas se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) De otra parte, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas a las nuevas Reivindicaciones 7 a 9 (antiguas Reivindicaciones 5 a 7, respectivamente), en tanto éstas no reclaman la misma materia. Es decir, la nueva Reivindicación 7 reclama una composición con 80% del compuesto de interés en forma libre, de hidrato, o de hidrato en forma cristalina; la nueva Reivindicación 8 reclama esta misma composición con el compuesto exclusivamente como hidrato en forma cristalina; y la nueva Reivindicación 9 reclama la composición con un 95% del compuesto como hidrato en forma cristalina.

De manera similar, llamo la atención sobre las nuevas Reivindicaciones 16 y 17 (antiguas Reivindicaciones 15 y 17). La nueva Reivindicación 16 reclama una composición del compuesto con al menos uno de un farmacéuticamente aceptable: portador, excipiente o diluyente; mientras que la nueva Reivindicación 17 reclama la composición donde el compuesto se encuentra específicamente como hidrato en forma cristalina.

iii) Ahora bien, con respecto a los argumentos del Examinador, según los cuales la materia reclamada en las nuevas Reivindicaciones 16 y 17 no se encuentra divulgada en el Capítulo Descriptivo, me permito resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC establece que “*Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto (...)”¹ (mi énfasis). Por lo tanto, las composiciones de las nuevas Reivindicaciones 16 y 17 hacen parte del mismo concepto inventivo, y por lo demás, el compuesto contenido en tales composiciones, es nuevo, tal y como lo reconoce la SIC en su examen.*

Asimismo, no hay que olvidar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud, sin limitación alguna a excipientes, cantidades o porcentajes

iv) Finalmente, en cuanto al requisito de incluir en las antiguas reivindicaciones 3-7 y 10-13 referentes a formas cristalinas, por lo menos 20 picos en el patrón de difracción de rayos X (XRD), me permito señalar respetuosamente que este requisito carece de toda base técnica y por tanto resulta totalmente arbitrario. No existe sustento técnico, ni legal para dicho requerimiento en la Decisión 486, en el Manual Andino de Patentes, ni en la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Ahora bien, dado que el compuesto de la presente invención es nuevo (reconocido por el Examinador) y tiene nivel inventivo (tal como se demuestra en el presente memorial), me permito resaltar una vez más que es derecho del inventor reclamar protección para la totalidad de modalidades que comprendan el concepto inventivo relativo a dicho compuesto, sin importar la amplitud de las reivindicaciones. En el presente caso, el inventor tiene el derecho a obtener protección para el compuesto mencionado en la Reivindicación 1 en cualquier modalidad del mismo (hidratos, solvatos, sales, polimorfos), estén estas específicamente reivindicadas o no. Además, vale la pena resaltar que las Reivindicaciones 3, 4 y 12-15 que especifican formas cristalinas del compuesto de interés, son dependientes de la Reivindicación 1 y por lo tanto reclaman materia comprendida *per se* dentro del alcance de ésta. En consecuencia, corresponden al derecho que tiene el inventor de solicitar protección sobre cualquier modalidad o realización de dicho compuesto en las reivindicaciones dependientes.

v) En conclusión, y a la luz de los argumentos anteriormente expuestos, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada y el cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

5. a- El Examinador indica que la patente WO2006/002342 (D1) y el libro “Remington Farmacia”² (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) El Examinador afirma que D1 divulga compuestos para el tratamiento de las dislipidemias, asociadas a enfermedades cardiovasculares, el cual divulga los compuestos de los Ejemplos 29, 31 y 153, y establece que la diferencia entre esta anterioridad y la Reivindicación 1 de la presente invención radica en que el compuesto reclamado no incluye un sustituyente trifluorometilo en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino.

Aunque el Examinador reconoce que el compuesto de la presente invención permite obtener composiciones farmacéuticas orales más efectivas para tratar enfermedades cardiovasculares, ya que son más estables en un ambiente ácido, solubles y biodisponibles, considera obvia la materia reclamada, pues D1 enseña que al administrar composiciones con los compuestos allí divulgados, se presenta un aumento de los niveles de colesterol HDL en plasma, y,

² Gennaro, A.R., Remington Farmacia, 19ª edición, Editorial Médica Panamericana, 1995.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

adicionalmente, D1 enseña que sus compuestos pueden estar en forma de hidrato, sal farmacéuticamente aceptable y solvato en formas cristalina (D1, página 13, párrafo 2), por lo que se puede concluir que tales formas presentan excelente biodisponibilidad.

ii) De manera similar, el Examinador afirma que la Reivindicación 3 de la presente invención se diferencia de D1 en que ésta reclama una difracción de rayos X mientras que el arte previo no.

Sin embargo, el Examinador argumenta que D2 enseña que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras, y es una práctica habitual durante estudios de preformulación de un fármaco, donde se investiga (i) la cantidad de polimorfos existentes, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) métodos de preparación de cada forma, (vi) efecto de micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación.

Adicionalmente, el Examinador resalta que, aunque se presentan estudios comparativos de estabilidad química en la Tabla 6 de la presente invención, estos no se relacionan con el comportamiento biológico de los polimorfos reclamados, por lo que los datos de esta tabla no representan resultados sorprendentes o inesperados de la presente invención.

Por tales motivos, el Examinador considera obvia la obtención de los polimorfos reclamados, bajo las enseñanzas respecto a compuestos de D1 y respecto a polimorfos de D2.

iii) De otra parte, el Examinador afirma que la Reivindicación 22 de la presente invención se diferencia de D1 en que el arte previo presenta el compuesto 153 como un éster en la primera etapa, para luego convertirse en el compuesto 153 en la segunda etapa, y establece que esta diferencia permite obtener un compuesto para preparar composiciones estables en un ambiente ácido, solubles y biodisponibles, a lo cual agrega que el proceso reclamado presenta estabilidad química y térmica del ácido libre, suficiente solubilidad para fácil administración y formulación y mantiene suficiente actividad y alta biodisponibilidad.

Sin embargo, el Examinador argumenta que D1 revela un proceso para obtener el compuesto 153 en el que éste presenta alta biodisponibilidad, pues muestra un aumento en el nivel de colesterol HDL en plasma, por lo que considera obvio el proceso reclamado.

iv) Finalmente, respecto a las Reivindicaciones 24 y 25, el Examinador establece que la diferencia entre los compuestos reclamados y la materia divulgada en D1 (D1, página 82, línea 1 y página 65, etapa 18) radica en que el compuesto de tal anterioridad presenta un radical trifluorometilo adicional en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino, y establece que el efecto que se logra obtener por la ausencia de este sustituyente es la obtención de composiciones orales estables, solubles y biodisponibles.

No obstante, los compuestos de D1 presentan un aumento del nivel de HDL en plasma al ser administrados en una dosis terapéuticamente efectiva, por lo que los compuestos reclamados resultan obvios.

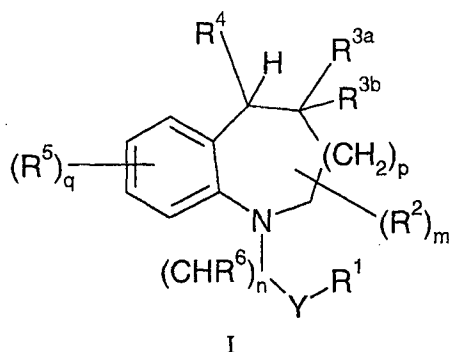
v) Dado que ninguna reivindicación dependiente le otorga características adicionales a cada una de las Reivindicaciones evaluadas por el Examinador, éste concluye que el nivel inventivo de tales reivindicaciones dependientes se ven igualmente afectadas por D1 y D2.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la Reivindicación 1, la cual reclama específicamente el compuesto ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, formas sólidas del mismo y composiciones que lo comprenden. Adicionalmente, considero superadas las objeciones correspondientes a las Reivindicaciones 22, 24 y 25, en tanto estas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) Ahora bien, con respecto al arte previo citado, me permito señalar que D1 divulga compuestos de Fórmula (I) útiles para el tratamiento de dislipidemia, además de métodos para tratar enfermedades, mediante la administración de compuestos de Fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, enantiómeros, racematos, diasterómeros, o mezclas de diasterómeros de los mismos:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

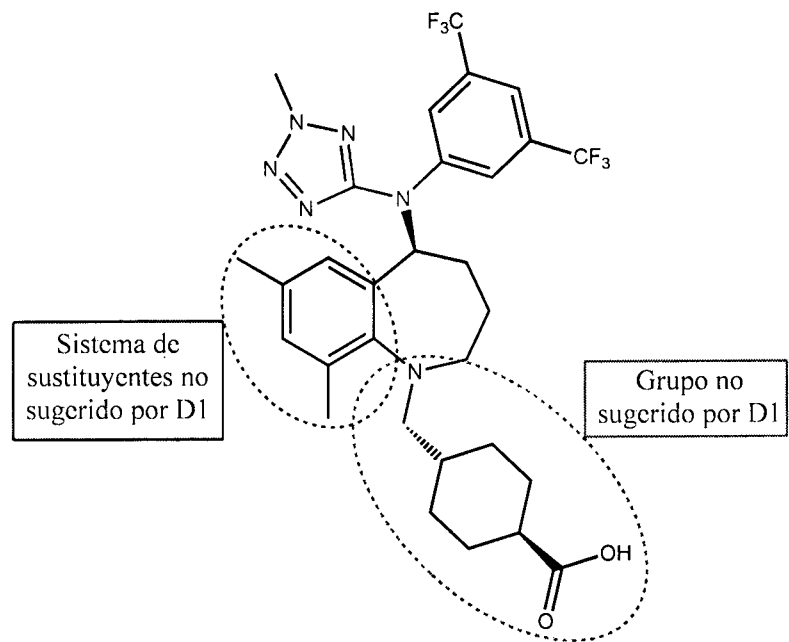


Aunque el compuesto de la presente invención se encuentra contemplado dentro de la definición amplia de la Fórmula Markush de D1, lo cual hace que corresponda a una selección específica de los posibles sustituyentes sobre el anillo de benzazepino divulgados por D1, no existe sugerencia o motivación alguna en dicha anterioridad que guíe a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar el compuesto reclamado en la presente invención, tal y como se demuestra a continuación:

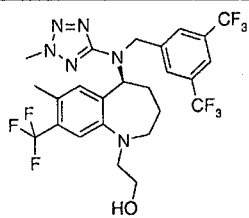
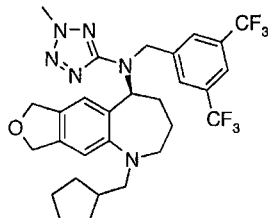
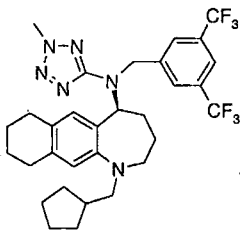
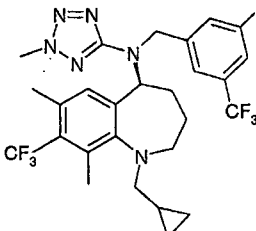
En particular, D1 divulga en su contenido los compuestos 29, 31 y 153, considerados los más cercanos a los compuestos de la presente invención, pero no existe enseñanza o motivación alguna en D1 que lleve a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar tales compuestos de **más de 200 ejemplos diferentes** y tomarlos como punto de partida de la presente invención, para posteriormente modificar su sistema de sustituyentes sobre el anillo aromático del benzazepino, incluir el sustituyente $-\text{CH}_2-(\text{trans})-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CO}_2\text{H}$ sobre el átomo de nitrógeno del benzazepino, y mucho menos desarrollar específicamente estructuras sólidas del compuesto con los difractogramas de rayos X reclamados, en forma de hidrato, sales o solvatos, tal y como lo reclama la presente invención.

Específicamente, las modificaciones necesarias para aplicar sobre los ejemplos de D1 citados por el Examinador requieren el cambio del sistema de sustituciones sobre el anillo de benzazepino, de un patrón 7,8 sustituido (D1, Ejemplos 29 y 31) a **uno 7,9 sustituido**, además de reemplazar el grupo trifluorometilo de D1 por un grupo metilo. De manera similar, el Ejemplo 153 de D1 requiere la eliminación del grupo trifluorometilo. Por tanto y de acuerdo con lo anterior, **ninguna de estas modificaciones son sugeridas o enseñadas por D1**. De hecho, D1 **no sugiere patrón específico alguno de sustitución sobre el anillo de benzazepino y mucho menos con el objetivo de otorgarle propiedades deseadas a dichos compuestos** (reconocidas por el Examinador), tal y como se reclama en la presente invención. Así, D1 no enseña o sugiere que el núcleo de benzazepino 7,9 sustituido otorgue alguna ventaja sobre este mismo anillo, ya

sca 6,7, 6,8, o 6,9 disustituido, incluso 6,7,8 trisustituido. Adicionalmente, **D1 no sugiere el grupo $-\text{CH}_2-(\text{trans})-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CO}_2\text{H}$** que sustituye al benzazepino sobre el átomo de nitrógeno, tal y como se reclama en el compuesto de la presente invención.



De otra parte, D1 identifica los compuestos más potentes para el incremento de colesterol HDL (D1, Tabla 1, páginas 41-42), que corresponden específicamente a los señalados a continuación:

Compuestos que presentan el mayor aumento de colesterol HDL en plasma de D1	
 Ejemplo 33 – <u>Aumento del 354%</u>	 Ejemplo 73 – <u>Aumento del 374%</u>
 Ejemplo 77 – <u>Aumento del 229%</u>	 Ejemplo 148 – <u>Aumento del 224%</u>

Como se puede observar, los Ejemplos 73 y 77 de D1 incluyen **anillos adicionales fusionados** al centro de benzazepino sobre el anillo aromático (un anillo tetrahydrofurano y ciclohexano,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

respectivamente) y un sustituyente ciclopentilmetil sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 7 miembros. De otra parte, el Ejemplo 33 contiene un sistema de sustituciones sobre el anillo aromático de benzazepino diferente al reclamado por la presente invención y un sustituyente (2-hidroxi)-1-etilo sobre el átomo de nitrógeno del benzazepino. De manera similar, el Ejemplo 148 presenta un sistema de sustituciones sobre el anillo aromático del benzazepino diferente al reclamado por la presente invención y un sustituyente cilopropilmetilo sobre el átomo de nitrógeno de este grupo central. Por lo tanto, y contrario a lo señalado por el Examinador es claro que las enseñanzas de D1 guiarían a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar modificaciones necesariamente sobre los ejemplos ilustrados en la tabla anterior, ya que estos son los que evidencian la mayor actividad sobre el incremento de colesterol HDL, los cuales presentan características estructurales diferentes de las del compuesto aquí reclamado. Por tanto, D1 no sugiere de manera alguna las características esenciales del compuesto de la presente invención, pues los compuestos de mayor actividad en D1 difieren estructuralmente de la materia que se desea reclamar.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que en la Tabla 6 (página 76-77 del Capítulo Descriptivo) de la presente invención se presenta la estabilidad química de la forma ácida del compuesto de la presente invención y de los compuestos más cercanos divulgados por D1, de la cual se concluye claramente que *“Los datos posteriores demuestran que el ácido libre BCCA proporciona propiedades ventajosas exhibiendo estabilidad incrementada en medios ácidos acuosos significativamente mayores que aquellos exhibidos por los compuestos 13, 14, y 16. Esta estabilidad del ácido incrementada para el ácido libre BCCA no se enseña y no puede ser predicha considerando WO 06/002342 [D1]”* (presente invención, página 76 - mi énfasis). Respecto al Ejemplo 15 de la Tabla 6 (ejemplo 153 de D1), aunque éste presente mayor estabilidad en medio ácido, presenta una menor biodisponibilidad en comparación con el compuesto reclamado, tal y como se muestra en la Tabla 7 de la presente invención (página 80 del Capítulo Descriptivo), de la cual se puede concluir que *“el ácido libre BCCA proporciona ventajas que exhiben biodisponibilidad mayor que 4 veces de aquella exhibida por el compuesto 15 (Ejemplo 153 en WO 06/002342 [D1]). Esta biodisponibilidad incrementada no se enseña y no puede ser predicha considerando a WO 06/002342 [D1]”* (presente invención, página 79-80 – mi énfasis) Así, no hay sugerencia alguna en D1 que permita a la persona medianamente versada en la materia esperar que el compuesto reclamado presente estabilidad en ácido y biodisponibilidad mejoradas, gracias al cambio de la configuración de sustituyentes sobre el anillo aromático del benzazepino y el uso exclusivo del sustituyente $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CO}_2\text{H}$ sobre el átomo de nitrógeno del benzazepino.

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 documentos³. 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 por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Adicionalmente, vale la pena resaltar que la Guía de la SIC establece que una selección “*que se considera nueva, tiene Nivel Inventivo si todos los productos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica no descrita en el Estado de la Técnica y, además, es inesperada*”⁵ y asimismo, considera que una selección es inventiva cuando “*La invención consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas*”⁵. Por tales razones, **nada** en D1 sugiere ni enseña el compuesto y sus formas sólidas sales, hidratos o solvatos aquí reclamados, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con su estabilidad en medio ácido y biodisponibilidad, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

Adicionalmente, pareciera que los únicos efectos sorprendentes e inesperados que acepta el Examinador son aquellos que están relacionados con los efectos biológicos que tienen los compuestos. Es preocupante que la posición del Examinador pretenda desvirtuar de manera subjetiva los resultados sorprendentes e inesperados del compuesto de la presente invención sólo porque los resultados evidenciados corresponden con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. A partir de las conclusiones del Examinador, uno podría preguntarse, si la evidencia de una mejora en la estabilidad y biodisponibilidad de un nuevo compuesto no es sorprendente, entonces ¿qué considera el Examinador un efecto técnico sorprendente? si de hecho, ni siquiera se conocía el compuesto de interés, es decir, el problema técnico se encontraba sin solución hasta la presente invención. En particular, el Examinador minimiza y reduce completamente los efectos fisicoquímicos y farmacocinéticos presentados por la presente

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

invención y en su lugar establece que los únicos efectos sorprendentes que son aceptados son los biológicos. Hay que aclarar que independientemente de la clase de efecto ventajoso que presente la invención, lo único que debe evaluarse es si dicho efecto era previsible a partir de las enseñanzas del arte previo.

Por tanto vale la pena preguntarse ¿Es este es un nuevo estándar que implementó la SIC en la evaluación de nivel inventivo de solicitudes del sector químico-farmacéutico, en el cual únicamente los resultados biológicos son importantes? ¿Las propiedades fisicoquímicas como lo son la estabilidad o propiedades farmacocinéticas como la biodisponibilidad no tienen la suficiente importancia que las propiedades biológicas? ¿En alguna parte de la Decisión 486 o del Manual Andino de Patentes se establece que los únicos efectos sorprendentes válidos son los biológicos? Solicito que el Examinador responda a cada uno de los anteriores cuestionamientos.

iv) De otra parte, D2 sólo divulga **enseñanzas generales** relacionadas con el estudio de polimorfos, pero no hace alusión al compuesto reclamado de la presente invención, ni a sus sales, hidrato, solvatos y formas sólidas específicas. D2 simplemente se refiere en general al estudio de polimorfos, por tanto D2 **no contienen sugerencias específicas o enseñanzas relacionadas con el compuesto** ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico **y mucho menos sobre las formas cristalinas también reclamadas en la presente invención.** Así, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo, no hubiera podido **predecir** las características estructurales del compuesto de interés y mucho menos que proporcionarían los efectos sorprendentes e inesperados evidenciados previamente, independientemente de si se trata de una forma cristalina o no.

Al respecto, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador en cuanto a que es claro que el compuesto de la presente invención y sus formas cristalinas *per se* **no** podrían haber sido derivadas de manera evidente a partir de D2, porque sencillamente **no existen** sugerencias ni enseñanzas claras, que guiaran a la persona medianamente versada en la materia a producir el compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, sin importar si es un cristal, un hidrato, un solvato o una sal.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

v) A la luz de lo anterior, me permito señalar que para objetar el nivel inventivo de la presente invención no basta con encontrar documentos en el estado del arte que contengan de manera aislada los elementos de la invención y citarlos como si de armar un rompecabezas se tratara. Así, aunque D1 enseñe de manera general compuestos de Fórmula (I), y D2 enseñe el estudio de polimorfos, es claro que existen diferencias estructurales entre las enseñanzas y divulgaciones del arte previo y la materia reclamada en la presente invención, lo cual no es suficiente para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención. Además, dichas diferencias son las responsables de proporcionar los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados. Por tanto, no existe motivación o sugerencia alguna en el arte previo para que la persona medianamente versada en la materia se viera motivada a derivar de manera obvia la materia aquí reclamada.

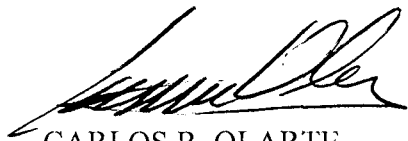
6. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que esta solicitud se encuentra concedida en las Oficinas de Patentes de Australia (AU2010266537), Europa (EP2448933, nacionalizada en la mayoría de estados europeos), Líbano (LB9043), Macedonia (MK/P2013/370), Marruecos (MA33385), Nigeria (NG/C/2011/682), Pakistán (PK141308), Panamá (PA88807-1), Turquía (TR2013 129T4) y Estados Unidos (US8329688 y US8299060), en donde se ha reconocido la novedad y nivel inventivo del compuesto reclamado.

Aunque 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, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

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

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto, caracterizado porque es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.
2. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, el cual es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato.
3. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, el cual es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:
 - a) 7.5, 9.2, 10.7, y 15.5 +/-0.2 en 2 θ ; o
 - b) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 15.0, 15.5, y 19.5 +/-0.2 en 2 θ ; o
 - c) 7.5, 9.2, 10.7, 13.8, 11.3, 15.0, 15.5, 17.7, 19.5, y 25.1 +/-0.2 en 2 θ .
4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, el cual es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina, caracterizada por un espectro de NMR en estado sólido el cual comprende picos referenciados a adamantano ($\delta = 29.5$ ppm) a:
 - a) 175.6, 168.0, 61.1, 21.2, y 18.3 +/- 0.2 ppm; o
 - b) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 61.1, 45.0, 21.2, y 18.3 +/- 0.2 ppm; o
 - c) 175.6, 168.0, 145.6, 144.8, 139.9, 136.3, 61.1, 53.0, 49.8, 45.0, 21.2, y 18.2 +/- 0.2 ppm.
5. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, el cual es ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.
6. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el catión de la sal

farmacéuticamente aceptable se selecciona entre sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc, o terc-butil amonio.

7. Una composición, caracterizada porque comprende más del 80% de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, hidrato, o hidrato en forma cristalina, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.

8. Una composición de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizada porque comprende más del 80% de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina.

9. Una composición de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizada porque comprende más del 95% de ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina.

10. Un compuesto, caracterizado porque es el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; en forma de solvato, donde el solvato se selecciona entre: agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido fórmico, o ácido acético.

11. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 10, caracterizado porque el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el solvato están en una relación molar de entre 1:0.3 a 1:1 +/- 0.2 (ácido o sal:solvato).

12. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 10, que es el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•sal de hemi-*terc*-butil amina•solvato de hemietanol en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α (λ =1.54056 Å) la cual comprende picos a:

- a) 5.5, 9.0, 14.3, 22.0, y 22.5 +/-0.2 en 2 θ ; o
- b) 5.5, 9.0, 14.3, 17.5, 18.2, 19.4, 20.6, 22.0, y 22.5 +/-0.2 en 2 θ ; o

- c) 5.5, 9.0, 13.2, 13.6, 14.3, 15.2, 17.5, 18.2, 19.4, 19.8, 20.6, 22.0 y 22.5 +/-0.2 en 2 θ .
13. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 10, que es el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•solvato de ácido fórmico en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:
- 15.4, 16.9, 18.2, y 18.6 +/-0.2 en 2 θ ; o
 - 15.4, 15.7, 16.9, 18.2, 18.6, 19.5, 22.8, 25.7, y 25.5 +/-0.2 en 2 θ ; o
 - 13.0, 13.9, 15.4, 15.7, 16.9, 16.4, 18.2, 18.6, 19.5, 20.8, 22.8, 25.7, y 25.5 +/-0.2 en 2 θ .
14. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 10, que es el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•solvato de ácido acético en forma cristalina, caracterizada por una configuración de difracción en polvo de rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:
- 12.9, 15.1, 18.4, 19.4, y 20.8 +/-0.2 en 2 θ ; o
 - 12.9, 13.8, 15.1, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, y 20.8 +/-0.2 en 2 θ ; o
 - 11.0, 12.9, 13.8, 15.1, 15.6, 16.4, 17.8, 18.4, 19.4, 20.1, 20.8, y 21.7 +/-0.2 en 2 θ .
15. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 10, que es el ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico•sal de terc-butil amina•solvato de isopropanol en forma cristalina, caracterizado por una configuración de difracción en polvo en rayos X obtenida de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) la cual comprende picos a:
- 5.6, 11.3, 12.6, y 17.9, +/-0.2 en 2 θ ; o
 - 5.6, 8.0, 11.3, 12.6, 17.9, 20.4, y 24.1, +/-0.2 en 2 θ .
16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o composición de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, y al menos uno de un farmacéuticamente aceptable: portador, excipiente o diluyente.
17. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 16,

caracterizada porque comprende ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]
(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1-benzazepin-1-
il]metil]-ciclohexancarboxílico•hidrato en forma cristalina.
