

311
324

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-120567- -00013-0000

Fecha: 2010-01-29 16:49:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 8

AS. 95.687

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 04 120.567 - Solicitud de Patente de Invención a favor de
ASTRAZENECA AB.

Titulada: "SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDO FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLES DE COMPUESTOS DE METOXI Y ETOXIAMIDINA QUE
INHIBEN TROMBINA, FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS
CONTIENEN Y PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN"

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492
del C.S.J., obrando en calidad de apoderado principal de la Sociedad
ASTRAZENECA AB, domiciliada en Sodertalje, Suecia, según lo acredita el
documento de poder presentado ante esa División, REASUMO conocimiento de las
diligencias que se adelantan en el presente expediente y manifiesto a usted que
debidamente notificado de la Resolución No. 68263 del 29 de diciembre de 2009,
interpongo contra ella en debido término, RECURSO DE REPOSICIÓN, para que
sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente,
para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS:

1. La Resolución arriba citada No. 68263 niega el Privilegio exclusivo de
Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia considerando
que:

SEXTO: Que la nueva reivindicación, contenida en el folio 276 del expediente en estudio, no cumple con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior de acuerdo con las siguientes consideraciones:

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las bases de datos con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0214270	New amidino derivatives and their use as thrombin inhibitors	21/02/2001
D2	WO 0042059	New amidinobenzylamine derivatives and their use as thrombin inhibitors	20/07/2000
D3	WO 9929664	New compounds	17/06/1999

Nivel Inventivo

El señor Examinador afirma que al realizar la evaluación de nivel inventivo para el compuesto reivindicado, se logró establecer que la gran mayoría de sus elementos característicos, tanto en su estructura química y funcional, como en su capacidad para formar sales con ácidos orgánicos, fueron anticipados por las enseñanzas que revelan en conjunto los documentos D1 y D3 o D2 y D3.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la creación denominada: "SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDO FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE COMPUESTOS DE METOXI Y ETOXIAMIDINA QUE INHIBEN TROMBINA, FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN Y PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN".



**BRIGARD &
CASTRO**
PROPIEDAD INTELECTUAL

CALLE 70A # 4 - 41
BOGOTÁ - COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00 - (571) 3214045
www.bc.com.co

3/13
326

FUNDAMENTOS:

En primera instancia, le solicitamos al Señor Examinador que reevalúe su posición frente a los datos que evidencian la superioridad de la invención reclamada. Asimismo, es preciso que tenga en cuenta que todas las restricciones realizadas corresponden con la firme intención del solicitante de cumplir a cabalidad con sus requerimientos.

- 1f Estamos en este momento reclamando un único compuesto que presenta una combinación única: diseño diferencial no derivado de arte, alcance adecuado y propiedades inesperadas.^{1f} Este conjunto de tres características hacen de este compuesto uno perfecto para gozar del privilegio de patente solicitado.

Igualmente, queremos insistir en nuestros anteriores argumentos:

El diseño diferencial mismo de los compuestos se presenta como ventajoso sobre el arte previo.

- 1f A criterio del solicitante la información que se ofrece en la presente solicitud es suficiente para posibilitar a un técnico versado en la materia a obtener las sales reclamadas. La presente invención provee, entre otros, la forma cristalina del compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$, que por demás se encuentra totalmente caracterizado en la descripción y específicamente en los ejemplos que se presentan en la misma. Adicionalmente, dadas las características físicoquímicas de la forma cristalina en la que se desarrolló el compuesto antes citado, inducidas por los investigadores de la presente invención, éste se constituye como un candidato mucho más apropiado para la manufactura de un medicamento oral.^{1f}

- 1f Ninguno de los documentos citados, solos o en combinación, revela y mucho menos prevee todas las características esenciales de los compuestos objeto de la presente invención y que la única manera de llegar evidentemente a ellos es a partir de un análisis retrospectivo, lo cuál en nuestro entender no es válido.

Retrospectivo

314
327

Concretamente, el documento WO0042059 revela inhibidores de trombina con sustituciones en el ácido mandélico en la posición P3 pero no indica ni superficialmente la posibilidad de sustituciones como las reclamadas en la nueva reivindicación 1. Es más, en este documento en ningún momento se describe un compuesto en el cual en el anillo fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula exista una sustitución por un grupo alcoxi fluoro-sustituido. De hecho, ninguno de los ejemplos detalla un compuesto en el que el anillo fenilo del ácido mandélico se encuentre sustituido por un grupo alcoxi halo-sustituido o incluso sustituido por un grupo alcoxi no sustituido.

Situación que se repite con el documento WO0214270 que de ninguna manera motivaría al técnico versado en la materia a realizar las sustituciones propuestas por los inventores de la presente solicitud, toda vez que en las enseñanzas de dicho documento se proponen sustituciones esenciales sin relación alguna con las desarrolladas en la presente invención, como es el caso del sustituyente -NHR1 en el anillo fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula, que a todas luces se constituye como una característica fundamental de los compuestos divulgados por la citada referencia.

Así, un técnico versado en la materia no habría estado motivado a remover elementos esenciales de los compuestos divulgados en las anterioridades, como lo son los grupos sustituyentes nitro o sulfuro y menos a agregar las sustituciones específicas requeridas por la presente solicitud en las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo.

11 Igualmente insistimos en que la sal que ahora reclamamos está completamente sustentada en la descripción, en particular en el Ejemplo 13 pueden encontrarse datos que divulgan las propiedades de dicha sal. La sal de ácido bencenosulfónico provee de un material cristalino con propiedades, como el punto de fusión (152°C), que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento de administración oral (por ejemplo, ofreciendo ventajas en procedimientos que involucran la compresión de los materiales, típicamente usados en la formulación de tabletas).

3/15
329

La sal de ácido bencenosulfónico que se reclama provee de un material cristalino con propiedades que permiten la manufactura de formas de dosis sólidas, lo que no solo se constituye como una ventaja sino que representa una solución eficiente a un problema técnico persistente en el estado de la técnica.

- 1) En el estado de la técnica es claro que para la sal de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ la calorimetría de escaneo diferencial muestra la ausencia de un punto de fusión. Esto se espera de una sustancia amorfa, pero esta misma técnica muestra una transición a vidrio a aproximadamente 46°C .
- 2) La sal de ácido bencenosulfónico provee un material cristalino con propiedades que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento oral. Por ejemplo en procesos que involucran etapas de compresión como sucede en la fabricación de tabletas.
- 3) Los científicos de mi poderdante también han notado que la sal de ácido bencenosulfónico de este compuesto presenta una higroscopicidad más baja en relación a su base amorfa. A 80% de humedad relativa la base presenta una higroscopicidad de 5%, mientras que la sal cristalina de ácido bencenosulfónico ostenta una de menos de 1% en iguales condiciones.

Con toda seguridad técnica creemos que las propiedades físicas de la sal de de ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ son suficientes para demostrar el aporte de la invención y por lo tanto su nivel inventivo.)

Todas estas ventajas se encuentran claramente sustentadas en la descripción, siendo totalmente transparentes para un técnico versado en la materia.

- 4) De la única manera en que la invención en su formato de reclamación actual es obviamente derivada del estado de la técnica es realizando un análisis retrospectivo de la misma, análisis no válido en nuestro entender. Adicionalmente, la invención podría parecer evidente en observancia de sus características por separado, lo que tampoco es legítimo en nuestro entender. De cualquier manera la

Hand

aproximación a la invención debe hacerse como un todo y de ahí sería claro que el diseño diferencial logrado es inventivo, máxime al asociarlo con las ventajas técnicas citadas y demostrada en la descripción de la presente solicitud de patente.''

\\ Como ya lo hemos argumentado anteriormente, la invención no se encuentra indicada en ninguno de los documentos citados ni solos ni en combinación.

Insistimos firmemente en que un técnico versado en la materia de ninguna manera se hubiese visto motivado, a partir del arte previo citado y conocido en el momento de la invención, a preparar la sal de adición cristalina de la nueva reivindicación 1.

Asimismo queremos reiterar que el diseño diferencial mismo de los compuestos se presenta como ventajoso sobre el arte previo y corresponde con un aporte de los inventores de la presente solicitud, sustentado en características fisicoquímicas superiores ya demostradas. La simplicidad y aprovechamiento de características naturales antes de restar inventiva la demuestra. ''

Con todo respeto, disentimos de la posición del Señor Examinador, ya que la demostración de la superioridad se basa en las propiedades divulgadas en la descripción, que en este caso corresponden con las mencionadas durante todo este proceso. Las pruebas y datos que hemos allegado sobre la superioridad fisicoquímica del compuesto reivindicado son contundentes por sí solas, más al tener en cuenta que es en estas propiedades que basamos la inventiva de la solicitud.

De esta manera, se hace evidente una vez más que la presente invención es inventiva a luz de las citadas referencias.

Finalmente, como expresamos anteriormente no creemos que la posición del Señor Examinador frente a los datos y las características no derivadas del arte previo de la presente invención sea acertada. No es válido, obviar todo el desarrollo logrado por la presente invención y mucho menos restarle importancia a las ventajas demostradas.

Si bien es cierto, que muchas de las propiedades descritas corresponden con características propias de la materia también lo es que los inventores han evaluado

y modelado "conscientemente" esas propiedades para conseguir el efecto buscado y encontrado.

Lo anterior, no debe ser obviado bajo ninguna perspectiva y no creemos legítimo enmascarar los logros de la actividad científica en la naturaleza misma de las moléculas, que en ningún caso dejar de estar presente y jugar el papel crucial que tiene.

Por lo tanto, se le solicita respetuosamente al Señor Examinador revocar su decisión y conceder el beneficio solicitado, puesto que la invención efectivamente cumple con todos los requisitos de claridad, unidad de invención y nivel inventivo de acuerdo con la Decisión 486.

Lo anterior tiene fundamento en las siguientes normas,

DERECHO:

1. Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual, a la letra dice:

"Artículo 14: Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

2. El Artículo 48 del mismo estatuto que establece:

"Artículo 48: Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará".

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REPONER** la decisión tomada mediante Resolución No. 68263 del 29 de diciembre de 2009 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con el Artículo 48 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, arriba citado.

318
331

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Calle 70A No. 4-41 de la ciudad de Bogotá.

Del Señor Superintendente,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 29 de enero de 2010
CHP/MXB/jpg

**COMPARECENCIA PERSONAL Y
AUTENTICACIÓN DE FIRMA**

NOTARIA 16 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

La Notaria Dieciséis de Bogotá, D.C. da fe

que al anterior escrito dirigido a Superintendente

de la Superintendencia de

fué presentado personalmente por: JUAN

Roberto Cadena Sarmiento

quien exhibió la C.C. No. 87492

de BOGOTÁ y C.E. No. 8041031

y manifestó que la firma que aparece en el

presente documento es suya, y que acepta el

contenido del mismo.

Bogotá D.C. 29 ENE. 2010



BEATRIZ VARGAS DE ROHENES
Notaria 16

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

REFERENCIA:	Radicación No.	04-120567
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	412
	Oficio No.	
	Folios	008

TÍTULO: "SALES NUEVAS"

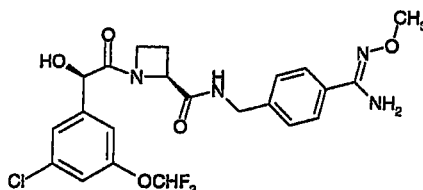
En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 59 a 155, concepto técnico 1026 en folios: 213 a 221, concepto técnico 3020 en folios: 244 a 252, concepto técnico 304 en folios: 260 a 269, último capítulo reivindicatorio modificado comprendido en el folio: 276, la negación 3311 en folios: 289 a 297 y el recurso interpuesto por el solicitante en los folios 311 a 318.

Objeto de la Invención

Reivindicación 1: la sal del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en su forma cristalina de acuerdo con la fórmula (I)



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer sales nuevas de compuestos que inhiben la trombina, para ser usadas en la formulación de medicamentos y las mismas puedan ser manipuladas y procesadas de manera conveniente.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio presenta la sal del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en su forma cristalina.

Fundamentos:

En folios 313 a 317, el solicitante dice que se esta reclamando un único compuesto que presenta una combinación única; además dice que quiere insistir en los argumentos dados anteriormente de la siguiente manera:

- *"Estamos en este momento reclamando un único compuesto que presenta una combinación única: diseño diferencial no derivado del arte, alcance adecuado y propiedades inesperadas"*

SIC: Si, como dice el solicitante se desea proteger un único compuesto, el cual y con base en el análisis de patentabilidad realizado (folios 294-297) se concluyo que aunque es nueva la sal del ácido bencenosulfónico del compuesto $\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ en su forma cristalina, se estableció que no tiene nivel inventivo puesto que dicha diferencia se subsana si se combinan las enseñanzas del documento D3 con las precisadas por el documento D1 o eventualmente por el documento D2. Y se concluye que el compuesto reivindicado se deriva de manera evidente del núcleo enseñado por el documento D3 (estado del arte más cercano) que puede compararse por parejas con el documento D1 o con el documento D2; motivo por el cual no puede considerarse que la formación de la sal del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ resulte verdaderamente inventiva, toda vez que el documento D2 ya había señalado la posibilidad de formar sales con ácidos orgánicos para esta clase de compuestos (folio 211, líneas 14-16).

- *"La presente invención provee, entre otros, la forma cristalina del compuesto $\text{Ph(3-Cl)(5-OCHF}_2\text{)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ que por demás se encuentra totalmente caracterizado en la descripción y específicamente en los ejemplos que se encuentran en la misma. Adicionalmente dadas las características fisicoquímicas de la forma cristalina en las que se desarrolló el compuesto antes citado, inducidas por los investigadores de la presente invención, este se constituye como un candidato mucho más apropiado para la manufactura de un medicamento oral"*

SIC: Al respecto, en la descripción no existe evidencia del paso inventivo de la invención, puesto que el solicitante en (folio 60, primer párrafo) tan solo dice que "la persona experta notara que, si un medicamento puede obtenerse en una forma estable, tal como una forma cristalina estable, puede proveerse ventajas, en términos de facilidad de manipulación, facilidad de preparación de formulaciones farmacéuticas apropiadas y en un perfil de solubilidad más confiable", algo de esperarse; en los ejemplos descritos por el solicitante (folios 104-127), se enseña la medición de las propiedades intrínsecas del compuesto, pero no se enseña el comportamiento de la sal cristalina del compuesto en un sistema de entrega farmacéutico, objeto de la invención.

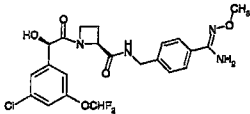
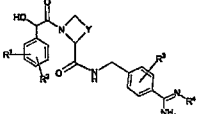
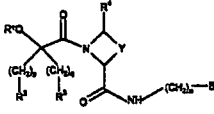
- *"Ninguno de los documentos citados, solos o en combinación, revela y mucho menos provee todas las características esenciales de los compuestos objeto de la presente invención y que la única manera de llegar evidentemente a ellos es a partir de un análisis retrospectivo. Concretamente los documentos enseñan:
WO 00/42059: revela inhibidores de trombina con sustituciones en el ácido mandélico en la posición P3 pero no indica ni superficialmente la posibilidad de sustituciones como las reclamadas en la nueva reivindicación 1. Es más, en este documento en ningún momento se describe un compuesto en el cual en el anillo fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula exista una sustitución por un grupo alcoxi fluoro sustituido.*

WO 02/14270: revela la misma situación que el documento WO0042059, que de ninguna manera motivaría al técnico versado en la materia a

realizar las sustituciones propuestas por los inventores de la presente solicitud, toda vez que en las enseñanzas de dicho documento se proponen sustituciones esenciales sin relación alguna con las desarrolladas en la presente invención como es el caso del sustituyente -NHR1 en el anillo fenólico del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula, que a todas luces, se constituye como una característica fundamental de los compuestos divulgados por la citada referencia.

Así el técnico versado en la materia no habría estado motivado a remover elementos esenciales de los compuestos divulgados en las anterioridades, como son los grupos sustituyentes nitro o sulfuro y menos a agregar las sustituciones específicas requeridas por la presente solicitud en las posiciones 3 y 5 del anillo fenílico"

SIC: Esta oficina se encuentra en desacuerdo con las afirmaciones del señor solicitante, toda vez que no se realizó un análisis retrospectivo de altura inventiva desde la óptica del conocimiento de la solución aportada por el señor solicitante; En (folios 294-297) se enseña que a partir de los documentos WO 00/42059 (D2) y WO 02/14270 (D1), es cierto que solos no motivarían a un técnico versado en la materia a cambiar elementos esenciales de los compuestos divulgados en D1 y D2, pero en combinación con WO 97/02284 (D3) (estado del arte más cercano) documento no mencionado por el solicitante, se combinan las enseñanzas del documento (D3 y D1) o (D3 y D2), afectando la altura inventiva de la solicitud; ya que en conjunto, podían anticipar los elementos característicos de la materia reivindicada.

Solicitud 04-120567	No.	D1= WO 02/14270	D2= WO 00/42059	D3= WO 97/02284
Compuesto Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CHC(O)-(S)Aze-Pab(OMe) en su forma cristalina		Compuesto de fórmula (Ia):  Donde: R1= Alquilo C1-3 Y= -CH2- R2= OR3, siendo R3= Alquilo C1-10	Compuesto de fórmula (I):  Donde: R1= N(R5)R6, siendo R5 y R6 alquilos C1-6 R2 y R3= Halo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 R4= OR8a, siendo R8a alquilo C1-10	Compuesto de fórmula (I):  Donde: R1= Hidrógeno p= 0 q= 0 R2= fenilo sustituido por 1 o más grupos elegidos entre halógeno (F, Cl, Br, I), alcoxi C1-4, CF3 R3= Hidrógeno R4= Hidrógeno n= 1 Y= grupo alquilen C1-3  B=  siendo R5 un Hidrógeno

Además, los documentos D1, D2 y D3 anticipan la mayoría de elementos característicos; las diferencias en relación a los documentos radican en:

D1 WO 02/14270 (folios 207-208): enseña la incorporación de un grupo -NHR1 como parte de los sustituyentes del anillo 3-cloro-fenilo en el lado izquierdo de la molécula, en lugar de un grupo -OCHF2.

D2 WO 00/42059 (folios 210-212): enseña la incorporación de un grupo amino N(R5)R6 como parte de los sustituyentes del anillo del fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula, en lugar de un grupo alcoxi fluoro sustituido.

D3 WO 97/02284 (folios: 241-242 y pág. 7): enseña la incorporación de un grupo amino =NH como parte de los sustituyentes del anillo del fenilo del lado derecho de la molécula, en lugar de un grupo alcoxi.

Por lo anterior el estado de la técnica más cercano es D3, ya que presenta las sustituciones correspondientes en el anillo fenólico del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula en las posiciones 3 y 5; sustituciones que constituyen la característica fundamental de los compuestos divulgados, como lo afirma el solicitante (folio 314). Así el técnico versado en la materia si habría estado motivado a remover elementos esenciales de los compuestos divulgados en las anterioridades como son los grupos alquilamino por un grupo un grupo -OCHF2 con las sustituciones específicas requeridas por la presente solicitud en las posiciones 3 y 5 del anillo fenílico"

- *"Igualmente, el solicitante insiste en que la sal reclamada está completamente sustentada en la descripción, en particular en el ejemplo 13 pueden encontrarse datos que divulgan las propiedades de dicha sal. La sal del ácido bencenosulfónico provee de un material cristalino con propiedades como el punto de fusión (152°C), que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento de administración oral (por ejemplo, ofreciendo ventajas en procedimientos que involucran la compresión de los materiales, típicamente usados en la formulación de tabletas).*

La sal del ácido bencenosulfónico que se reclama provee de un material cristalino con propiedades que permiten la manufactura de formas de dosis sólidas, lo que no solo se constituye como una ventaja sino que representa una solución eficiente a un problema técnico persistente en el estado de la técnica".

SIC: Es cierto que la sal reclamada está completamente sustentada en la descripción, en particular en el ejemplo 13 (folios 116-121), ya que muestra datos como el punto de fusión (152°C) y valores de difracción de rayos X; pero no hay evidencia de la estabilidad de la forma cristalina que provea ventajas para la manufactura de un medicamento de administración oral (por ejemplo, ofreciendo ventajas en procedimientos que involucran la compresión de los materiales, típicamente usados en la formulación de tabletas).

Además, los ensayos experimentales descritos por el solicitante muestran datos de las propiedades intrínsecas del compuesto, pero no muestran su relación con el comportamiento de los estados sólidos no cristalinos del compuesto en un sistema de entrega farmacéutico. Por lo tanto la sal del ácido bencenosulfónico que se reclama no se constituye como una ventaja a un problema técnico persistente en el estado de la técnica"

- *"En el estado de la técnica es claro que para la sal del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) la calorimetría de escaneo diferencial muestra la ausencia de un punto de fusión. Esto se espera de una sustancia amorfa, pero esta misma técnica muestra una transición a vidrio a aproximadamente 46°C".*

SIC: Si es cierto que el estado de la técnica para la sal del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) no enseña un punto de fusión, pero como se indico en (folio 291), la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) permite medir propiedades

1940-1941

1942-1943

1944-1945

1946-1947

1948-1949

1950-1951

1952-1953

1954-1955

intrínsecas del estado sólido de la materia, por lo tanto sus propiedades no se deben a la actividad inventiva sino a sus características intrínsecas del compuesto (sal del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$), y que técnicas ya conocidas pueden predecir sus características técnicas esenciales.

- *"La sal del ácido bencenosulfónico provee un material cristalino con propiedades que son mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento oral. Por ejemplo en procesos que involucran etapas de compresión como sucede en la fabricación de tabletas".*

SIC: Las ventajas señaladas por el solicitante con respecto al proceso de compresión para el caso de formas farmacéuticas que involucran el estado cristalino del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ no fueron objeto de la divulgación técnica. Tampoco, hay evidencia de la estabilidad de la forma cristalina que provea propiedades que sean mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento.

Además, los ensayos experimentales descritos por el solicitante muestran datos de las propiedades intrínsecas del compuesto (folios 116-121), pero no muestran su relación con el comportamiento de los estados sólidos no cristalinos del mismo en un sistema de entrega farmacéutico.

- *"Los científicos de mi poderdante también han notado que la sal del ácido bencenosulfónico de este compuesto presenta una higroscopicidad más baja en relación a su base amorfa. A 80% de humedad relativa la base presenta una higroscopicidad de 5%, mientras que la sal cristalina de ácido bencenosulfónico ostenta una de menos de 1% en iguales condiciones.*

Con toda seguridad técnica creemos que las propiedades físicas de la sal del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ son suficientes para demostrar el aporte de la invención y por lo tanto su nivel inventivo".

SIC: Como se dijo anteriormente (folios 292-293), no hay evidencia de la estabilidad de la forma cristalina que provea propiedades que sean mucho más adecuadas para la manufactura de un medicamento ya que, primero: no fueron objeto de la divulgación técnica; en el caso de valores de higroscopicidad de la sal cristalina del ácido bencenosulfónico la cual es una propiedad de la materia, es decir, un atributo del material que forma parte de la naturaleza química y física en el estado sólido; no hay datos que acompañen a los de higroscopicidad, como serían por ejemplo: el grado de solubilidad, fluidez, que puedan imposibilitar las operaciones tecnológicas de compresibilidad, pulverización/molienda, liofilización, secado, entre otras y/o la estabilidad química de la molécula. Por lo anterior, y con base en el estado del arte, las propiedades físicas, farmacéuticas y biofarmacéuticas que se modifican con el polimorfismo; no pueden evaluarse de manera aislada, pues puede darse la coexistencia de propiedades indeseables, como por ejemplo que la sal presente una mala disolución.

Así, que las propiedades físicas de la sal del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ de la solicitud, no son suficientes para demostrar el aporte de la invención y por lo tanto su nivel inventivo

- *“De la única manera en que la invención en su formato de reclamación actual es obviamente derivada del estado de la técnica es realizando un análisis retrospectivo de la misma, análisis no válido en nuestro entender. Adicionalmente, la invención podría parecer evidente en observancia de sus características por separado, lo que tampoco es legítimo en nuestro entender. De cualquier manera la aproximación a la invención debe hacerse como un todo y de ahí sería claro que el diseño diferencial logrado es inventivo, máxime al asociarlo con las ventajas técnicas citadas y demostrada en la descripción de la presente solicitud de patente”.*

SIC: Esta oficina se encuentra en desacuerdo con las afirmaciones del señor solicitante, toda vez que no se realizó un análisis retrospectivo de altura inventiva desde la óptica del conocimiento de la solución aportada por el señor solicitante; ya que a partir y como lo indica el solicitante (folios 313-314), los documentos WO 00/42059 (D2) y WO 02/14270 (D1) solos no motivarían a un técnico versado en la materia a cambiar elementos esenciales de los compuestos divulgados en D1 y D2, pero en combinación con WO 97/02284 (D3) documento no mencionado por el solicitante, se combinan las enseñanzas del documento (D3 y D1) o (D3 y D2), afectando la altura inventiva de la solicitud; ya que en conjunto, anticipan la posibilidad que el compuesto forme sales de adición de ácidos (folios 294-297).

Esta apreciación de la Superintendencia se fundamenta en un análisis objetivo a partir de la información que revelan los documentos del estado del arte, los que como claramente se evidencia, han sido publicados con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud de patente, por lo que no hay lugar a análisis de patentabilidad realizados a partir del conocimiento de la solución que plantea el señor solicitante –retrospectivo-, sino con base en las enseñanzas de los documentos relacionados en el análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud (folios 294 a 297).

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para la reivindicación 1 (Folio: 276)

Bogotá, D. C.,

CONCEPTO TÉCNICO 1261	DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202080
--------------------------	-----------------------------------	------------------------------